



LE POINT SUR...

CHIMIOSENSIBILITÉ DU PALUDISME À *PLASMODIUM FALCIPARUM* EN FRANCE EN 1988

Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme (C.N.R.C.P.)

I. SOURCES DES DONNÉES

Le Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme (C.N.R.C.P.) possède un réseau de correspondants constitué par 120 hôpitaux. Une partie seulement de ces hôpitaux ont déclaré à ce jour la totalité de leurs cas 1988 (Antoine-Béclère à Clamart, H.I.A. Bégin, Cochin à Paris, C.H.R.U. et Jeanne-d'Arc à Nancy, Croix-Rousse à Lyon, C.H. André-Mignot au Chesnay, Saint-Antoine à Paris, C.H. René-Dubos à Pontoise) et seuls deux hôpitaux ont transmis systématiquement toutes leurs souches (Bichat-Claude-Bernard et H.I.A. Bégin : service des maladies infectieuses).

II. MÉTHODES

1. Recueil des données épidémiologiques

L'analyse des renseignements anamnestiques et des attitudes prophylactiques et thérapeutiques est effectuée rétrospectivement à partir des fiches standardisées transmises aux médecins ayant observé les cas et nous ayant transmis la souche (taux de réponses 78 %).

2. Test de chimiosensibilité

La sensibilité *in vitro* est mesurée par incubation pendant 42 heures en présence de doses crois-

santes de médicaments et d'hypoxanthine tritiée, des hématies des malades prélevées depuis moins de 96 heures sur A.C.D. ou complexon. Les hématies sont lavées afin de diminuer l'éventuelle interférence de médicaments antérieurs (semi-microtest isotopique). La technique, les réactifs et le matériel utilisés sont strictement identiques pour les tests depuis 1985. Les molécules étudiées *in vitro* sont la chloroquine, la quinine, la méfloquine et l'halofantrine. Le dosage des plaques et leur conservation ont été contrôlés par comparaison inter-lots sur des souches de *P. falciparum*. Le niveau de sensibilité est exprimé par la concentration de médicament inhibant 50 % de la synthèse nucléoprotéique (CI_{50}). Le seuil de résistance pour la chloroquine est de 100 nmol/l. Une baisse de sensibilité de la quinine est suspectée au-delà de 450 nmol/l. Le seuil de résistance pour la méfloquine et pour l'halofantrine reste indéterminé, cependant la méfloquine s'est révélée curative pour les souches de *P. falciparum* présentant une CI_{50} inférieure à 30 nmol/l. Les tests *in vitro* sont réalisés chaque fois que l'échantillon comporte plus de 2 500 formes asexuées de *P. falciparum* par μ l (0,05 % d'hématies parasitées).

Les prélèvements effectués après le début du traitement ou qui nous parviennent à température ambiante ou plus de quatre jours après la prise de sang ne sont pas étudiés (proportion de souches analysées : 71 %, taux de succès du test : 70 %).

III. RÉSULTATS

1. Sujets

Au total, sont parvenues au C.N.R.C.P. et au Centre collaborateur I.M.T.S.S.A. 546 souches de *P. falciparum* en provenance de 73 hôpitaux. La répartition mensuelle des souches transmises en 1987 et 1988 est indiquée figure 1. Les courbes gardent une allure similaire. Au cours des trois dernières années, le nombre minimal de cas répertoriés se situe toujours en mai et le nombre maximal en septembre. Ce maximum correspond d'une part à la fin de la saison des pluies en Afrique de l'Ouest (transmission maximum) et d'autre part au retour des vacances. Les sujets sont essentiellement des Européens voyageurs ou expatriés vivant en zone d'endémie (74 %). Les autres sujets (26 %) sont des Africains sauf 5 sujets (Haïtien $n = 3$, Indien $n = 1$, Pakistanais $n = 1$), contaminés dans leur pays d'origine. Les sujets ont été impaludés surtout en Afrique (96 %). Seulement 21 sujets (4 %) ont été contaminés hors d'Afrique (Brésil $n = 1$, Guyane française $n = 11$, Haïti $n = 3$, Mexique $n = 2$, Inde $n = 1$, Indonésie $n = 1$, Pakistan $n = 1$, Thaïlande $n = 1$). La répartition des principaux pays de contamination (plus de 5 cas observés) est donnée figure 2. Les autres cas proviennent du Burundi $n = 4$, Ghana $n = 2$, Guinée $n = 4$, Madagascar $n = 3$, Niger $n = 3$, Rwanda $n = 1$, Tanzanie $n = 1$, Tchad $n = 1$.

Figure 1. — Répartition mensuelle des souches isolées

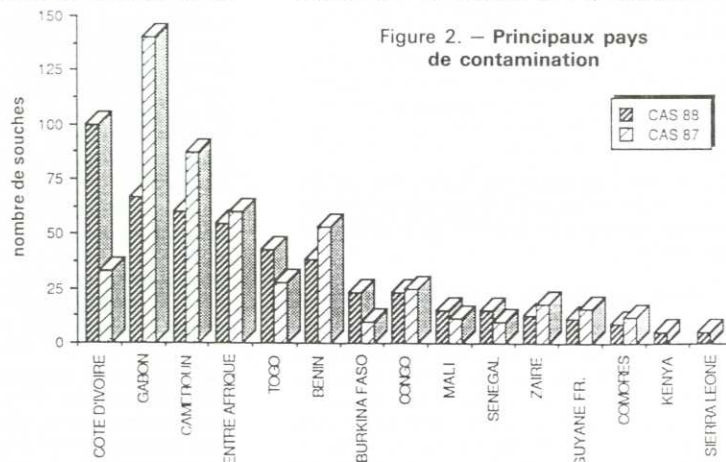
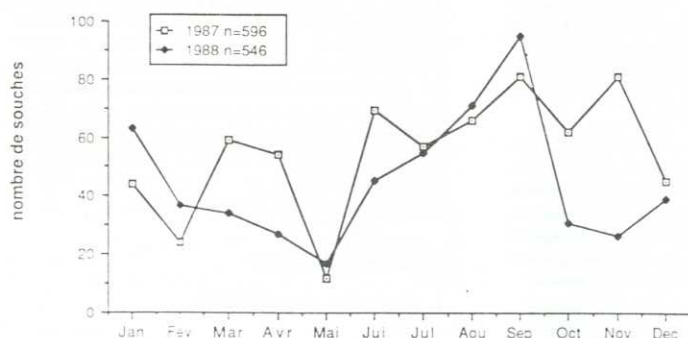


Figure 2. — Principaux pays de contamination

L'âge moyen des sujets est 28,6 ans \pm 17,7 et le sex-ratio (H/F) est de 2,4 (extrêmes 1-75 ans).

La chloroquine représente 92 % des médicaments utilisés avant l'échec prophylactique. Plus de 50 % des accès palustres sont observés chez des sujets ne prenant pas de prophylaxie (30 %)

ou prenant une prophylaxie à dose incorrecte (26 %) soit une augmentation par rapport à 1987.

Malgré leur utilisation déconseillée en prophylaxie, l'amodiaquine et la pyriméthamine-sulfadoxine ont encore été employées dans 11 cas.

Le pourcentage d'échecs prophylactiques a baissé par rapport à 1987 (53 à 44 %).

Plus de 50 % des échecs en monothérapie sont secondaires à des doses ou à une durée insuffisantes.

Tableau 1. — Évolution de la résistance à la chloroquine entre 1985 et 1988 dans le paludisme à *Plasmodium falciparum* importé de 10 pays d'Afrique

	1985			1986			1987			1988		
	NBRE CAS	RESIST. CLIN.*	CHIMIOR. VITRO	NBRE CAS	RESIST. CLIN.	CHIMIOR. VITRO	NBRE CAS	RESIST. CLIN.	CHIMIOR. VITRO	NBRE CAS	RESIST. CLIN.	CHIMIOR. VITRO
Gabon	4	3/3	3/3	57	36/44	31/33	143	125/133	65/69	67	40/53	34/35
Congo	17	7/15	10/12	40	11/30	17/19	26	9/15	9/13	23	7/12	10/12
RCA	10	2/4	2/6	19	5/14	1/12	61	45/50	13/30	55	33/49	14/23
Cameroun	27	3/10	6/16	68	16/37	30/40	90	41/55	40/44	60	15/38	22/27
Bénin	0	-	-	19	10/14	11/12	57	37/47	24/26	38	24/32	16/16
Togo	2	0/1	0/2	6	0/1	0/3	28	19/22	9/11	43	21/28	21/27
Côte d'Iv.	11	0/2	1/9	15	0/9	0/7	43	15/23	11/21	100	38/72	50/60
Sénégal	15	0/6	0/11	15	0/3	0/10	13	2/4	0/5	15	1/5	2/11
Mali	8	0/3	0/4	9	0/3	0/4	11	1/4	0/4	15	4/9	4/10
Burkina F.	0	-	-	0	-	-	10	4/5	3/5	23	13/14	9/12

* résistance clinique : échecs d'une prophylaxie ou d'un traitement à posologie et rythme corrects

2. Extension de la chloroquinorésistance (tabl. 1)

Comme les années précédentes, nous constatons une consolidation des foyers existants : ainsi, 34 sur 35 souches du Gabon sont résistantes *in vitro*, 22 sur 27 au Cameroun, 14 sur 23 en République centrafricaine, 16 sur 16 au Bénin, 21 sur 27 au Togo et 50 sur 60 en Côte-d'Ivoire. De plus, nous avons assisté à l'émergence de souches chloroquinorésistantes au Sénégal où 2 souches sur 11 étaient résistantes *in vitro*, au Mali 4 souches sur 10, au Tchad 1 souche résistante, en Sierra Leone 1 souche résistante sur 2.

L'année qui suit l'apparition de foyers de chloroquinorésistance dans un pays voit une nette augmentation du nombre de cas observés en France en provenance de ce pays. C'était le cas en 1986 pour le Congo, en 1987 pour le Gabon et le Bénin, c'est le cas en 1988 pour la Côte-d'Ivoire.

Enfin, nous avons relevé une majoration du degré de résistance. En effet, 65 souches présentent une Cl_{50} de la chloroquine supérieure à 400 nmol/l et 5 souches une Cl_{50} supérieure à 800 nmol/l.

L'apparition de nouveaux foyers depuis janvier 1988 nous amène à reconsidérer la classification des pays en fonction de la chloroquinorésistance.

3. Chimio-prophylaxie avant l'accès palustre

La chloroquine a été utilisée par 370 sujets, à dose correcte (5 à 10 mg/kg/semaine durant le séjour + 4 semaines au retour) dans 66 % des cas ; à dose incorrecte ou à durée incorrecte dans 34 % des cas. L'amodiaquine a été utilisée dans 9 cas. L'utilisation prophylactique de l'amodiaquine n'est plus conseillée depuis avril 1986, à la suite d'observation en Europe, au cours des années précédentes d'hépatites et d'agranulocytoses sévères imputables à la prise prolongée de cet antipaludéen. La pyriméthamine a été utilisée par 4 sujets et la pyriméthamine-sulfadoxine par 2 sujets. Rappelons également que l'utilisation

prophylactique de cette association n'est plus conseillée depuis 1985 à la suite d'observation aux États-Unis de cas d'épidermolyse. Aucun échec prophylactique n'est rapporté avec le proguanil. La méfloquine a été utilisée par 15 sujets mais à dose correcte par 2 sujets seulement. La quinine a été utilisée en prophylaxie par 2 sujets mais à dose incorrecte. Enfin, 30 % des sujets impaludés ne prenaient pas de prophylaxie.

4. Traitements

Une cure définitive a été observée avec un seul antipaludéen dans 297 cas. Il s'agit de la méfloquine ($n = 168$), la quinine ($n = 92$), la chloroquine ($n = 22$), l'halofantrine ($n = 6$), la pyriméthamine-sulfadoxine ($n = 5$), l'amopyroquine ($n = 3$), et l'amodiaquine ($n = 1$). Le respect des posologies est satisfaisant dans 79 % des cas pour la méfloquine (25 mg/kg/1-2 jours), 12 % des cas pour la quinine (25 mg/kg/j pendant 7 jours), 100 % des cas pour la chloroquine (25 à 35 mg/kg/3-5 jours), 67 % des cas pour l'halofantrine (25 mg/kg/1 jour), 1 cas pour la pyriméthamine-sulfadoxine (1,25 mg/kg/1 jour et 25 mg/kg/1 jour, respectivement).

Un échec a été observé à la suite d'une monothérapie à dose correcte dans 39 cas avec la chloroquine, 3 cas avec la pyriméthamine-sulfadoxine, 1 cas avec l'halofantrine, 1 cas avec l'amopyroquine (9 mg/kg/2 jours). Les échecs observés avec la méfloquine ($n = 2$) et avec la quinine ($n = 16$) sont dus à des doses insuffisantes.

L'association en thérapie de plusieurs antipaludéens est fréquente (67 cas). Elle est justifiée lors de l'association de la doxycycline ou de la tétracycline à la quinine ($n = 11$), lorsqu'une diminution de la sensibilité à la quinine est suspectée. L'association de la quinine à un autre antimalarique ($n = 46$) peut être justifiée afin d'éviter un traitement prolongé par la quinine après la disparition des signes de gravité. Ont été utilisées la méfloquine ($n = 43$), la chloroquine ($n = 1$), la pyriméthamine-sulfadoxine ($n = 1$), l'halofantrine

($n = 1$). Cette attitude est tout à fait logique si le traitement relais est utilisé à dose correcte et indications correctes, soit 25 mg/kg/3 jours pour la chloroquine pour les souches sensibles *in vitro*, ou 25 mg/kg/1-2 jours de méfloquine, d'halofantrine ou de pyriméthamine-sulfadoxine pour les souches suspectées ou confirmées résistantes. Seuls répondent à ces critères 7/43 cas pour la méfloquine et 1/1 cas pour l'halofantrine. La méfloquine a été associée à la doxycycline dans 2 cas. Dans 7 cas, un traitement par la quinine a été instauré après une cure de méfloquine. Une telle attitude peut être motivée par l'apparition de signes de gravité ; mais cette association nécessite une surveillance très étroite en raison du risque de potentialisation des effets secondaires des 2 médicaments.

5. Chimiosensibilité des souches isolées

En 1988, 392 souches ont été isolées et étudiées à Paris ou à Marseille. La parasitémie moyenne des prélèvements est de $1,77 \pm 5,1$ % d'hématies parasitées. Le tableau 2 indique la région d'origine de ces souches et les valeurs moyennes de Cl_{50} pour 3 des 4 antipaludéens étudiés : chloroquine, quinine et méfloquine. Dans les cas rapportés, figurent les premiers cas confirmés *in vivo* et *in vitro* de résistance à la chloroquine en provenance du Mali ($n = 4$), du Tchad ($n = 1$), du Sénégal ($n = 2$) et de Sierra Leone ($n = 1$).

IV. COMMENTAIRE

1. Situation depuis 1985

Le nombre de souches transmises au C.N.R.C.P. semble marquer un plateau.

Comme en 1987, les sujets européens représentent la partie la plus importante des sujets impaludés. Leur proportion continue à augmenter (72 à 74 %).

Les chiffres, concernant l'âge et le sex-ratio des sujets, recueillis au cours des quatre dernières années sont similaires : âge moyen 28,8 ans.

Pays du groupe I : pas de *Plasmodium falciparum* ou pas de chloroquinorésistance rapportée.

Amérique : Argentine, Belize, Costa Rica, Guatemala, Haïti, Honduras, Mexique, Nicaragua, Paraguay, République dominicaine, Salvador, Panama (Nord).

Asie : Chine (Nord-Est), Maldives.

Moyen-Orient : Arabie saoudite, Émirats arabes unis, Iraq, Oman, Syrie, Turquie, Yémen, Yémen démocratique.

Afrique : Égypte, Guinée-Bissau, Guinée, Mauritanie, Cap-Vert, île Maurice, São Tomé et Príncipe.

Pays du groupe II : chloroquinorésistance présente.

Amérique : Bolivie, Panama (Sud), Pérou.

Asie : Bangladesh, Bhoutan, Brunei, Inde, Indonésie, Malaisie, Népal, Pakistan, Sri Lanka.

Moyen-Orient : Afghanistan, Iran.

Océanie : îles Salomon, Papouasie-Nouvelle Guinée, Vanuatu.

Afrique : Afrique du Sud (Transvaal, Natal), Angola, Burkina Faso, Botswana, Nord Cameroun, Comores, Djibouti, Éthiopie, Gambie, Ghana, Liberia, Madagascar, Mali, Namibie, Niger, Nigeria, Ouganda, République centrafricaine, Sénégal, Sierra Leone, Somalie, Soudan, Swaziland, Tchad, Zambie, Zimbabwe.

Pays du groupe III : prévalence élevée de chloroquinorésistance et multi-résistance.

Amérique : Brésil, Colombie, Équateur, Guyane, Guyane française, Surinam, Venezuela.

Afrique : Bénin, Burundi, Sud-Cameroun, Congo, Côte-d'Ivoire, Gabon, Guinée équatoriale, Kenya, Malawi, Mozambique, Rwanda, Tanzanie, Togo, Zaire.

Asie : Birmanie, Cambodge, Chine (États du Sud et Hainan), Laos, Philippines, Thaïlande, Vietnam.

Note importante. — Pas (Amérique-Asie) ou peu (Afrique) de transmission de paludisme en milieu urbain.

Tableau 2. — Chimiorésistance parmi les souches étudiées au C.N.R.C.P. en 1988

PAYS	Cl ₅₀ chloroquine			Cl ₅₀ quinine			Cl ₅₀ méfloquine		
	n	n > 100 nmol/l	n > 200 nmol/l	n	n > 450 nmol/l	n > 900 nmol/l	n	n > 30 nmol/l	n > 60 nmol/l
Afrique de l'Est									
Kenya	2	2	2	2	0	-	2	0	-
Tanzanie	1	0	-	1	0	-	1	1	0
Burundi	1	1	0	1	0	-	1	0	-
Afrique Centrale									
Gabon	35	34	27	35	3	1	34	0	-
Cameroun	27	22	17	26	3	0	21	0	-
Congo	12	10	9	11	1	0	8	0	-
RCA	23	14	12	22	1	0	20	0	-
Zaire	7	5	4	7	0	-	5	0	-
Afrique de l'Ouest									
Sénégal	11	2	1	7	0	-	8	0	-
Côte d'Ivoire	60	50	41	43	5	0	55	0	0
Mali	10	4	3	6	0	-	7	1	0
Togo	27	21	16	23	2	0	21	0	0
Bénin	16	16	16	9	0	-	14	0	-
Sierra Leone	2	1	1	1	0	-	2	1	1
Tchad	1	1	1	1	0	-	1	1	0
Guinée	2	0	-	2	0	-	2	0	-
Burkina Faso	12	9	6	6	1	0	11	1	1
Océan Indien									
Madagascar	1	0	-	1	0	-	1	0	-
Comores	2	2	1	2	0	-	2	0	-
Amérique Latine									
Haïti	1	0	-	1	0	-	1	0	-
Guyane	6	6	2	6	2	0	4	0	0
Brazil	1	0	-	1	0	-	1	0	-

de 30 mg/kg/jour d'une cycline ou d'un macrolide pendant 7 jours, ou mieux, le relais par la méfloquine (25 mg/kg/2 jours) dès la fin de la phase critique permettront la cure définitive en cas de diminution importante de la sensibilité à la quinine.

3. Présence de souches à faible sensibilité à la méfloquine

Tous les cas traités à dose correcte sont sensibles *in vivo*. Deux cas d'échec thérapeutique ont été signalés, secondaires à des doses infra-thérapeutiques. Néanmoins, nous avons observé 2 cas d'échec prophylactique vrais à la dose de 3 et 4 mg/kg/semaine de méfloquine chez 2 sujets contaminés au Burkina Faso. Les Cl₅₀ de méfloquine étaient de 82 et 30 nmol/l et les Cl₅₀ de chloroquine étaient de 76 et 30 nmol/l dans le premier et le deuxième cas, respectivement. Une cure définitive a été obtenue par 36 mg/kg de chloroquine sur cinq jours et par 20 mg/kg de méfloquine en deux jours, respectivement. Le seuil de résistance de la méfloquine n'est pas encore déterminé. Mais 5 souches présentaient une Cl₅₀ supérieure à 30 nmol/l et deux souches une Cl₅₀ supérieure à 60 nmol/l, toutes en provenance des régions de savane de l'Afrique de l'Ouest. Ces observations ont motivé une brève enquête (décembre 1988) au Sénégal où aucun des 48 enfants paludéens traités par 12,5 mg/kg de méfloquine n'a présenté d'échec précoce à ce traitement bien que 13 souches aient eu une Cl₅₀ de méfloquine supérieure à 30 nmol/l. L'usage de la méfloquine doit rester strictement limité à ses indications pour éviter la sélection de souches polychimiorésistantes par pression médicamenteuse consécutive à une thérapeutique mal adaptée ou un large usage prophylactique. En outre, de rares cas d'encéphalopathie aiguë liée à l'utilisation de la méfloquine ont été observés en 1988. Une étude pharmacocinétique a été réalisée qui a montré la possibilité d'espacer les prises de la dose thérapeutique sur 2 jours (Franssen et coll., Br. J. Clin. Pharmac., 1989, 28).

4. Sensibilité à l'halofantrine

En 1988, 7 cas ont été traités par l'halofantrine. Nous avons relevé un échec thérapeutique à dose correcte. Il s'agit d'un patient contaminé au Togo. La souche était résistante *in vitro* à la chloroquine (Cl₅₀ = 370 nmol/l) et, a priori, sensible à la quinine et à la méfloquine (Cl₅₀ = 360 nmol/l et 6,2 nmol/l respectivement).

L'étude de la sensibilité *in vitro* à l'halofantrine de 50 isollements a permis de mettre en évidence une corrélation ($r = 0,82$) des Cl₅₀ de l'halofantrine sur les Cl₅₀ de méfloquine. Il n'a pas été observé de corrélation entre les Cl₅₀ de la chloroquine et celles de l'halofantrine. Enfin, nous avons observé une hétérogénéité des Cl₅₀ moyennes de l'halofantrine par pays, similaire à ce que nous avons observé pour la méfloquine, avec une moindre sensibilité en zone de savane d'Afrique de l'Ouest (Simon et coll., Lancet, 1988, i, 467-468).

V. CONCLUSION

L'année 1988 aura confirmé l'extension de la chloroquinorésistance en Afrique de l'Ouest ainsi que la diminution de la sensibilité *in vitro* de *Plasmodium falciparum* à la quinine en Afrique. Cette situation nécessite une réactualisation des conseils de chimioprophylaxie et des attitudes thérapeutiques pour les voyageurs. Des enquêtes nous paraissent indispensables pour évaluer l'importance et la répartition de la chloroquinorésistance afin de mieux adapter les conseils aux voyageurs.

P. Ringwald, J. Le Bras
C.N.R.C.P., hôpital Bichat - Claude-Bernard
J.-C. Doury
Centre collaborateur
I.M.T.S.S.A. (Le Pharo)

2. Baisse de sensibilité à la quinine

Parallèlement à l'augmentation de la chloroquinorésistance, nous avons dénombré 17 souches dont la Cl₅₀ de la quinine était supérieure à 450 nmol/l et une souche dont la Cl₅₀ était à 950 nmol/l. Cette baisse de sensibilité *in vitro* de la quinine accompagne les hauts niveaux de résistance à la chloroquine. Malgré cette baisse de sensibilité, nous n'avons pas observé d'échec formel à la quinine aux doses de 24 mg/kg/jour pendant sept jours, pour des sujets contaminés en Afrique. Les échecs relatifs signalés sont en rapport avec une posologie incorrecte. Néanmoins, 22 cas ont été traités avec succès par une dose de 8 mg/kg/8 heures pendant cinq jours. **Enfin, rappelons que la quinine n'est pas préconisée en prophylaxie et qu'elle reste aux doses de 8 mg/kg de base/8 heures le traitement de choix de l'accès grave.** La prolongation du traitement à 10 ou 14 jours, l'adjonction

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		4						LIMOUSIN	19 - Corrèze	242 000									
	68 - Rhin (Haut-)	660 000						2			23 - Creuse	137 000									
	Total	1 596 000		4				2			87 - Vienne (Haute-)	357 000									
AQUITAINE	24 - Dordogne	380 000			1					LORRAINE	Total	736 000									
	33 - Gironde	1 162 000		1	1						54 - Meurt.-et-Mos.	713 000									
	40 - Landes	302 000									55 - Meuse	199 000									
	47 - Lot-et-Garonne	302 000						1			57 - Moselle	1 009 000		1							
	64 - Pyrénées-Atlant.	565 000									88 - Vosges	349 000									
	Total	2 711 000		1	2			1			Total	2 314 400		1							
AUVERGNE	03 - Allier	366 000	1		1					MIDI - PYRÉNÉES	09 - Ariège	135 000									
	15 - Cantal	161 000									12 - Aveyron	278 000									
	43 - Loire (Haute-)	207 000							1		31 - Garonne (Hte-)	848 000		1	1						
	63 - Puy-de-Dôme	601 000						2			32 - Gers	173 000									
	Total	1 335 000	1		1			2	1		49 - Lot	158 000									
BOURGOGNE	21 - Côte-d'Or	481 000							1		NORD - PAS-DE-CALAIS	65 - Pyrénées (Htes-)	227 000								
	58 - Nièvre	237 000	1									81 - Tarn	340 000			1				1	
	71 - Saône-et-Loire	571 000										82 - Tarn-et-Gar.	194 000		1					1	
	89 - Yonne	316 000			1							Total	2 352 000		2	2				2	
	Total	1 605 000	1		1				1			59 - Nord	2 509 000								12
BRETAGNE	22 - Côtes-du-Nord	544 000			1			1		NORMANDIE (BASSE-)		69 - Pas-de-Calais	1 421 000		1					6	
	29 - Finistère	839 000										Total	3 931 000		1					18	
	35 - Ille-et-Vilaine	771 000		1	1	1		3				14 - Calvados	603 000							3	
	56 - Morbihan	603 000		1				2		50 - Manche		472 000									
	Total	2 757 000		2	2	1		6		61 - Orne		295 000								1	
CENTRE	18 - Cher	322 000								NORMANDIE (HAUTE-)	Total	1 370 000							4		
	28 - Eure-et-Loir	377 000						2			27 - Eure	483 000									
	36 - Indre	239 000									76 - Seine-Maritime	1 205 000							2		
	37 - Indre-et-Loire	519 000						7		Total	1 688 000							2			
	41 - Loir-et-Cher	301 000								PAYS DE LA LOIRE	44 - Loire-Atlant.	1 026 000	1		1				6		
	45 - Loiret	558 000	1					3			19 - Maine-et-Loire	697 000			1				1		
Total	2 317 000	1					12		53 - Mayenne		276 000										
CHAMPAGNE-ARDENNE	08 - Ardennes	300 000						3			72 - Sarthe	511 000									
	10 - Aube	292 000									85 - Vendée	498 000									
	51 - Marne	550 000						1			Total	3 007 000	1		2				7		
	52 - Marne (Haute-)	210 000						2		PICARDIE	02 - Aisne	535 000							2		
Total	1 352 000						6		60 - Oise		685 000										
CORSE	2 A - Corse-du-Sud	113 000									80 - Somme	549 000									
	2 B - Corse (Haute-)	135 000				1					Total	1 770 000								2	
	Total	248 000				1				POITOU - CHARENTES	16 - Charente	342 000									
FRANCHE-COMTÉ	25 - Doubs	473 000									17 - Charente-Mar.	519 000								2	
	39 - Jura	245 000									79 - Sèvres (Deux-)	344 000			1						
	70 - Saône (Haute-)	237 000									86 - Vienne	377 000							1		
	90 - Terr. de Belfort	134 000						1			Total	1 582 000			1				3		
	Total	1 089 000						1		PROVENCE - ALPES - CÔTE D'AZUR	04 - Alpes Hte-Prov.	122 000									
ÎLE-DE-FRANCE	75 - Paris (Ville)	2 134 000		10				21			05 - Alpes (Hautes-)	107 000									
	77 - Seine-et-Marne	965 000									06 - Alpes-Marit.	892 000	1		4	1				5	
	78 - Yvelines	1 259 000		2				5			13 - B.-du-Rhône	1 739 000			3						
	91 - Essonne	1 022 000		2				20			83 - Var	748 000				3				4	
	92 - Hauts-de-Seine	1 366 000		3				10			84 - Vaucluse	438 000									
	93 - Seine-St-Denis	1 331 000		2	1			4			Total	4 046 000	1	7	4				9		
	94 - Val-de-Marne	1 184 000		1				4		RHÔNE - ALPES	01 - Ain	440 000					1		1		
	95 - Val-d'Oise	967 000						7			07 - Ardèche	272 000									
Total	10 228 000		20	1			71		26 - Drôme		403 000										
LANGUEDOC - ROUSSILLON	11 - Aude	285 000									38 - Isère	976 000					2			1	
	30 - Gard	553 000		2				2			42 - Loire	739 000				1				4	
	34 - Hérault	738 000									69 - Rhône	1 458 000									
	48 - Lozère	74 000									73 - Savoie	332 000									
	66 - Pyrénées-Orient.	384 000									74 - Savoie (Haute-)	519 000									
	Total	1 998 000		2				2		Total	5 139 000				1	3			6		
FRANCE OUTRE-MER	971 - Guadeloupe	328 400								TOTAL DE LA SEMAINE			5	40	17	5		156	2		
	972 - Martinique	329 600		1				1		FRANCE MÉTROPOLITAINE TOTAL : 55 170 000	21 premières semaines de 1989	88	1 451	307	73	21	3 728	50			
	973 - Guyane	73 000									21 premières semaines de 1988	98	975	225	80	14	3 921	40			
	974 - Réunion	516 000	1					2													

Directeur de la publication : M. Maurice ROBERT
 Rédacteur en chef : D^e Elisabeth BOUVET
 Rédaction : D^{rs} 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