



Incidence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob en France : Le point au 30 avril 1997 : p. 129.

Le point sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène après traitement par hormone de croissance : p. 130.

N° 28/1997

REÇU LE 8 juillet 1997

4 AOÛT 1997

Centre Européen

## SITUATION EN FRANCE

INCIDENCE DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB EN FRANCE :  
LE POINT AU 30 AVRIL 1997

Groupe de recherche épidémiologique sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob

A. ALPÉROVITCH\*, J.-B. BRANDEL\*, J. CHATELAIN\*\*\*\*, N. DELASNERIE-LAUPRÊTRE\*, J.-P. DESLYS\*\*,  
D. DORMONT\*\*, J.-J. HAUW\*\*\*, J.-L. LAPLANCHE\*\*\*, V. SAZDOVITCH\*\*\*

Les suspicions de maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) sont essentiellement recensées par 3 canaux :

1. Les collaborations entre les services de neurologie et l'unité INSERM 360 (hôpital de la Salpêtrière), dans le cadre de l'étude de l'incidence et des facteurs de risque de la MCJ (depuis 1992);
2. Les demandes d'analyse du gène de la PrP (depuis 1992) ou de dosage de la protéine 14-3-3 ou de l'énolase dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) [depuis 1996] adressées au Pr. Jean-Louis Laplanche, à l'hôpital Lariboisière;
3. La déclaration obligatoire transmise au Réseau national de Santé publique (RNSP) [depuis octobre 1996].

À ces 3 canaux s'ajoutent quelques cas signalés directement au laboratoire de neurovirologie du CEA ou au laboratoire de neuropathologie de l'hôpital de la Salpêtrière.

Au total, depuis 1992, 543 suspicions de MCJ ont été recensées. Dans plus de 20 % des cas, le diagnostic de MCJ a été écarté, soit – et le plus souvent – en fonction des données cliniques ou paracliniques, soit – dans quelques cas – par l'examen neuropathologique. C'est pour le second canal que la proportion de suspicions pour lesquelles le diagnostic de MCJ est ensuite rejeté est la plus forte, en raison de l'inflation des demandes de génotypage et d'examen du LCR.

Depuis que les suspicions de MCJ sont à déclaration obligatoire, des échanges réguliers ont lieu entre l'unité INSERM 360 et le RNSP, une réunion trimestrielle permettant de faire le point sur le devenir des suspicions déclarées au RNSP. Une réflexion sur la constitution d'une base de données, anonyme, régulièrement mise à jour et interrogeable à partir des 2 sites, est en cours.

Les taux d'incidence de la MCJ par million d'habitants, cas imputables à l'hormone de croissance exclus, ont été de 0,86 en 1992, 0,76 en 1993, 1,05 en 1994, 1,16 en 1995. Rappelons que seuls les cas certains ou cliniquement probables sont inclus dans ces statistiques. En 1996, l'estimation provisoire est de 0,83. Le taux définitif sera vraisemblablement plus élevé. Mais on peut déjà souligner que la médiatisation extrême de la MCJ au printemps 1996 et la mise en place d'une déclaration obligatoire des suspicions à l'automne 1996 n'ont pas eu d'effet apparent sur le recensement des cas de MCJ.

Comme l'indique le tableau, 42 suspicions de MCJ sont en cours d'investigation. Pour la moitié environ de ces cas, les premiers symptômes sont apparus en 1996 et pour l'autre moitié en 1997. Si l'on compare ces données à celles publiées dans le n° 48/1996 du BEH, on voit que pour les 3 malades âgés de moins de 30 ans déjà signalés, le diagnostic de MCJ n'a pu être encore ni affirmé, ni exclu.

Depuis mai 1996 (données du BEH n° 48/1996), le nombre de cas de MCJ certaine ou probable a augmenté de 13 (11 sporadiques, 2 génétiques). L'augmentation du nombre de cas en cours d'investigation (42 actuellement contre 29 en mai 1996) est essentiellement liée à celle des suspicions recensées par les demandes de génotypage ou d'examen du LCR, dont beaucoup – nous l'avons déjà souligné – ne sont pas des MCJ.

Même si l'on ne peut exclure que quelques cas incidents de la fin de 1996 n'aient pas encore été recensés (car dans certaines formes, il peut s'écouler quelques mois entre les tous premiers symptômes et la notification), les données disponibles pour 1996 ne suggèrent aucune évolution remarquable de l'incidence de la MCJ en France.

Tableau. – La maladie de Creutzfeldt-Jakob en France depuis 1992  
(Statistique établie au 30 avril 1997)

Âge	Malades actuellement en cours d'investigation clinique ou neuropathologique (1)	MCJ certaine ou probable			
		Sporadique		Génétique	Iatrogène (3)
		Classique	N-MCJ (2)		
< 30 ans.....	3	0	1	1	1
30-39 ans.....	2	2	0	3	0
40-49 ans.....	1	8	0	5	0
50-59 ans.....	10	43	0	7	2
60-69 ans.....	17	88	0	10	0
70-79 ans.....	7	59	0	7	2
> 80 ans.....	2	14	0	1	0
<b>Total</b> .....	<b>42</b>	<b>214</b>	<b>1</b>	<b>34</b>	<b>5</b>

(1) L'évolution et les résultats des investigations permettront de confirmer ou d'écarter le diagnostic de MCJ et, s'il s'agit d'une MCJ, d'en préciser la classification (possible, probable, certaine) et le type.

(2) Le diagnostic de N-MCJ ne peut être fait que par l'examen neuropathologique.

(3) Les cas imputables à l'hormone de croissance extractive ne sont pas inclus.

\* INSERM U 360.

\*\* CEA.

\*\*\* INSERM U 360 et laboratoire de neuropathologie, hôpital La Salpêtrière.

\*\*\*\* Hôpital Lariboisière.



## LE POINT SUR LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB IATROGÈNE APRÈS TRAITEMENT PAR HORMONE DE CROISSANCE EXTRACTIVE EN FRANCE : aspects cliniques, épidémiologiques et neuropathologiques

Thierry BILLETTE DE VILLEMEUR\*

La maladie de Creutzfeldt-Jakob survenue après traitement par hormone de croissance extractive représente une situation clinique exceptionnelle.

En effet, la survenue d'une maladie dégénérative du système nerveux rare de l'adulte d'âge mûr (65 ans en moyenne) dans une population jeune parfaitement définie permet de recueillir des données précises concernant la physiopathologie de cette maladie.

Les premiers cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob après hormone de croissance ont été décrits aux États-Unis en 1984 et 1985 puis en Angleterre. Si l'on excepte la France, l'ensemble des publications rapporte une quarantaine de cas de par le monde. Ces cas sont regroupés géographiquement aux États-Unis et en Angleterre, 1 cas chilien a été traité par des hormones provenant des USA, 1 cas de Nouvelle-Zélande par de l'hormone provenant de Grande-Bretagne. En France, les premiers cas sont apparus en 1989 et en 1997 on connaît 53 cas.

### LES PATIENTS TRAITÉS PAR HORMONE DE CROISSANCE

Le traitement par hormone de croissance extractive a été utilisé depuis les années soixante par les pédiatres endocrinologistes comme traitement substitutif des déficits hypophysaires complets en hormone de croissance. Du fait de la très faible quantité d'hormone disponible, le traitement n'a été mis en route que chez les patients qui remplissaient des critères extrêmement rigoureux quant à l'indication [1]. Le traitement lui-même, une fois instauré, était réévalué annuellement. L'association France Hypophyse, constituée d'experts en endocrinologie pédiatrique, évaluait les dossiers adressés par les prescripteurs, vérifiait la qualité des diagnostics et décidait du traitement (origine, posologie). L'association France-Hypophyse a donc recueilli les informations médicales concernant tous les patients traités en France par de l'hormone de croissance extractive. Le nombre total de patients traités par hormone de croissance extractive entre 1960 et 1988 est d'environ 2300.

Les étiologies des déficits en hormone de croissance sont diverses [2] :

- tumeur de la région sus-hypophysaire (craniopharyngiome);
- irradiation dans le cadre de traitement de tumeur crânio-faciale, de neuroblastome de la fosse postérieure, leucémie aiguë;
- traumatique;
- malformative (interruption de tige pituitaire, malformation du névraxe associée);
- ou idiopathique.

Le traitement par hormone de croissance s'administre par voie injectable, intramusculaire ou sous-cutanée, à raison de 1 à 7 injections par semaine, selon les époques, selon l'âge, selon la posologie.

L'hormone de croissance extractive distribuée en France était pour partie fabriquée dans un laboratoire de recherche à l'Institut Pasteur à partir d'hypophyses collectées par l'association France Hypophyse. L'aliquotage et l'emballage étaient effectués par la Pharmacie centrale des hôpitaux. (L'extraction de l'hormone s'effectuait à partir de lots de 500 à 1500 hypophyses.) Un lot d'hormone de croissance était constitué de l'hormone extraite de 500 à 1500 hypophyses. Cette hormone « France Hypophyse » n'était pas la seule disponible puisque deux laboratoires pharmaceutiques étrangers produisaient et vendaient aussi de l'hormone de croissance extractive. Il existait donc en France, comme en Angleterre et aux États-Unis, deux sources d'hormone de croissance : l'une où l'hormone était produite par un laboratoire dépendant d'un organisme public, l'autre où l'hormone était produite par un laboratoire industriel pharmaceutique.

L'hormone recombinante produite à partir d'un gène humain d'hormone de croissance transvectée dans des bactéries a totalement remplacé en France l'hormone extractive à partir de janvier 1989. Entre 1986 et 1989, plusieurs essais thérapeutiques ont été menés en France, avec cette hormone. Les deux types de traitement ont donc coexisté.

Pour les patients qui ont reçu de l'hormone extractive, il est aujourd'hui, a posteriori, extrêmement difficile de connaître d'une façon précise et détaillée la totalité des produits qu'ils ont reçus. En effet, dans le contexte des années 80, durant lesquelles l'hormone de croissance extractive était produite en relativement faible quantité, que ce soit par France Hypophyse ou par les laboratoires pharmaceutiques, il arrivait fréquemment qu'il y ait des ruptures de stock pour une hormone de marque donnée. Pour éviter les à-coups de traitement, des « dépannages » ont été de nombreuses fois effectués. L'enfant recevait pendant quelque temps une hormone d'une autre marque que celle qui avait été initialement décidée. Lorsque l'on reprend les registres des pharmacies hospitalières qui ont distribué l'hormone aux patients ou le registre de la Pharmacie centrale des hôpitaux, on ne peut pas reconstituer aujourd'hui de façon précise et certaine la liste des flacons d'hormone que chaque patient a reçus.

### LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB APRÈS HORMONE DE CROISSANCE EXTRACTIVE EN FRANCE

On compte actuellement 53 patients en France ayant une maladie de Creutzfeldt-Jakob et ayant reçu de l'hormone extractive en France. Du point de vue clinique, la sémiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jakob de ces patients est extrêmement homogène [3], caractérisée par la prédominance des signes neurologiques (ataxie, flou visuel, ophtalmoplégie supranucléaire) et la rareté des troubles de la mémoire, troubles du comportement et de la démence au début de la maladie. Le diagnostic est aisément évoqué lorsque l'on a la notion d'un traitement par hormone de croissance extractive et que l'on a écarté, en particulier par l'imagerie neuroradiologique, les étiologies classiques à cet âge responsables de troubles neurologiques rapidement évolutifs (tumeur de la fosse postérieure, leucodystrophie, récurrence du processus tumoral initial, radionécrose, sclérose en plaques). L'évolution se fait rapidement avec l'apparition en quelques semaines d'une détérioration neurologique diffuse et une démence. Sont caractéristiques l'existence de myoclonies et d'un électroencéphalogramme pseudopériodique (inconstant) associés à la démence. Toutefois la certitude diagnostique ne peut être apportée qu'après le décès par l'étude du tissu cérébral en neuropathologie classique, en immunohistochimie et par la recherche de l'accumulation de PrP résistante à la protéinase K en Western Blot. La transmission expérimentale à l'animal n'est pas un élément diagnostique utilisé en pratique actuellement.

Le Centre national de référence pour la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène a été mis en place à la Salpêtrière en 1993. Ce centre a pour mission d'effectuer l'expertise clinique permettant de porter le diagnostic de maladie de Creutzfeldt-Jakob et de s'assurer de l'existence d'un lien causal possible entre un traitement par hormone de croissance extractive et la survenue de la maladie. Sur les 67 patients qui ont été analysés par le Centre de référence pour suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob, 3 avaient une récurrence du processus tumoral initial (2 craniopharyngiomes et 1 dysgerminome), 1 avait une radionécrose 17 ans après l'irradiation (confirmée neuropathologiquement), 2 avaient une hystérie de conversion, 8 avaient une inquiétude majeure sans véritable symptomatologie neurologique. Dans 4 cas, nous ne possédons pas d'information suffisante pour pouvoir porter un diagnostic actuellement. Dans 53 cas, le diagnostic de maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène après traitement par hormone de croissance extractive a été retenu. Dans 18 cas, le diagnostic a pu être confirmé par l'examen neuropathologique, dans un cas l'examen neuropathologique n'a pas été possible mais le diagnostic a été confirmé par Western Blot, dans les 34 cas restants, le diagnostic a été étiqueté probable sur les données cliniques.

La comparaison des observations des 53 patients a permis de mettre en évidence un point commun à toutes ces observations, qui est l'existence d'un traitement par hormone de croissance « France Hypophyse » dans une période limitée entre janvier 1984 et juillet 1985. Il n'a pas été possible de retrouver un lot commun à l'ensemble des patients et l'on est obligé de retenir une combinaison de plusieurs lots pour expliquer l'ensemble des cas. De plus, aucun patient dont le traitement a débuté à partir de juillet 1985 n'a actuellement déclaré de maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cette date est importante puisque la France a décidé en 1985, lors de la publication

\* Neuropédiatrie, Hôpital d'enfants Armand Trousseau, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris.  
Centre national de référence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène. Hôpital de la Salpêtrière, 75013 Paris.

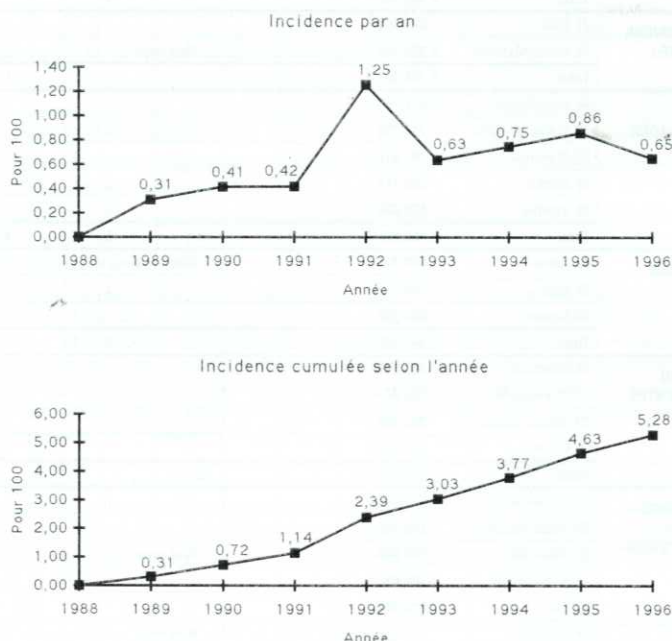


des premiers cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob après hormone de croissance, de poursuivre les traitements par hormone de croissance extractive en ajoutant au processus d'extraction une étape à l'urée 8 molaire, étape dont l'évaluation en laboratoire avait permis de montrer qu'elle réduisait de façon extrêmement significative la charge infectieuse mise en amont dans le modèle expérimental. Cependant, il semble que quelques lots non retraités aient pu être distribués au-delà de cette date.

#### LES ENSEIGNEMENTS APPORTÉS PAR L'ÉPIDÉMIE DE MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB APRÈS HORMONE DE CROISSANCE EXTRACTIVE EN FRANCE

Si l'on admet que l'ensemble de la contamination en France s'est produite pendant la période « commune » définie entre janvier 1984 et juillet 1985, on compte 968 patients qui ont été traités avec cette hormone pendant cette période. Ceci permet de penser que les patients qui ont débuté leur traitement avant 1984 ou qui ont démarré leur traitement après juillet 1985 sont à risque moindre. Selon la population à risque retenue (ensemble des patients traités par hormones de croissance extractive [2300] ou ceux les plus à risque, traités entre janvier 1984 et juillet 1985 [968]), le taux d'incidence cumulatif actuel varie de 1 à 5 %. La courbe de l'incidence par an des cas (selon la date d'apparition des premiers signes) montre un pic en 1992 qui peut suggérer une incidence plus élevée cette année-là. Cependant, un biais de détection est probable du fait d'une recherche plus active (fig. 1).

Figure 1. — Incidence (selon l'année d'apparition des premiers signes) des cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob après traitement par hormone de croissance extractive entre janvier 1984 et juillet 1985 (968 enfants traités)



Cette période de contamination définie donne une durée d'incubation minimale de 4 ans puisque les deux premiers patients observés en France ont débuté leur maladie en 1989. Du fait qu'il apparaît encore régulièrement de nouveaux cas, on ne peut aujourd'hui définir de durée d'incubation moyenne ni de durée d'incubation maximale. La plus grande incubation observée chez ces patients français est aujourd'hui de 12 ans.

Des études génétiques ont permis de confirmer qu'il n'y avait chez ces patients aucune mutation sur le gène de la PrP [4]. L'hormone de croissance n'a pu agir en modifiant l'âge de survenue d'une maladie génétique qui se serait exprimée naturellement après la cinquantaine. Le gène de la PrP comporte sur son codon 129 de façon naturelle dans la population générale un polymorphisme méthionine/valine : 50 % de la population est hétérozygote méthionine/valine, 38 % est homozygote méthionine/méthionine et 12 % est homozygote valine/valine. La population des patients traités par hormone de croissance a le même polymorphisme que la population générale. Les patients

ayant fait une maladie de Creutzfeldt-Jakob ont une expression du polymorphisme sur le codon 129 différente de la population générale et 90 % d'entre eux sont homozygotes [5]. Les patients hétérozygotes n'ont été diagnostiqués que depuis l'année 1994. L'interprétation de ces données reste difficile et ne peut être admise comme définitive tant que de nouveaux malades apparaissent. Toutefois on a pu envisager l'hypothèse que le codon 129 influence la susceptibilité à déclarer une maladie de Creutzfeldt-Jakob selon qu'il est homozygote ou hétérozygote chez un individu donné. Il n'est pourtant pas possible de retenir la conformation du codon 129 d'un individu pour prédire s'il a ou non un risque de développer une maladie de Creutzfeldt-Jakob ou si l'incubation de la maladie peut être plus ou moins longue même s'il est très possible que l'homozygotie favorise la survenue précoce de la maladie.

#### INTÉRÊT DES EXAMENS NEUROPATHOLOGIQUES

Les examens neuropathologiques pratiqués chez les patients décédés de maladie de Creutzfeldt-Jakob et ayant reçu un traitement par hormone de croissance extractive sont d'un grand intérêt diagnostique et scientifique. Outre le fait que seul l'examen neuropathologique et l'examen en Western Blot peut apporter un diagnostic de certitude de maladie de Creutzfeldt-Jakob, ces examens permettent de préciser des spécificités de la maladie iatrogène [6] par rapport aux maladies naturellement sporadiques ou génétiques. En effet, la fréquence et l'importance des plaques amyloïdes et la prépondérance de l'atteinte cérébelleuse sont caractéristiques de la maladie iatrogène par injection périphérique (IM ou sous-cutanée) de produits contaminants. Cette neuropathologie est en effet différente des maladies naturelles spontanées mentionnées plus haut, mais aussi de la variante décrite il y a un an [7] que l'on soupçonne être due à la transmission à l'homme de l'encéphalopathie spongiforme bovine.

#### CONCLUSION

La maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène survenue chez des patients ayant été traités par hormone de croissance extractive représente une situation exceptionnelle en pathologie humaine d'une population parfaitement définie chez qui survient une maladie relativement rare dont on ne connaît pas la nature de l'agent infectieux. Cette situation justifie que l'ensemble des cas soit recensé et validé, la gravité du pronostic et l'absence totale de moyen thérapeutique actuel ne permet pas de mettre en place un suivi systématique centralisé de la totalité des patients qui ont reçu de l'hormone de croissance extractive. La complexité de la pathogénie et l'état des connaissances scientifiques concernant les risques de transmission nécessitent toutefois que les patients ayant reçu de l'hormone de croissance soient informés qu'ils ne peuvent participer aux dons du sang ou dons d'organes. On considère actuellement que l'information individuelle et personnalisée des patients ne peut éthiquement être donnée que par le médecin prescripteur ou le médecin traitant actuel du patient.

#### RÉFÉRENCES

- [1] GOUJARD J., ENTAT M., MAILLARD F., MUGNIER E., RAPPAPORT R., JOB J.C. (1989). — Évaluation des risques liés au traitement par l'hormone de croissance humaine (hGH) extractive. — *Arch. Fr. Pédiatr.*, 46 : 411-16.
- [2] JOB J.C., MAILLARD F., GOUJARD J. (1992). — Epidemiologic survey of patients treated with growth hormone in France in the period 1959-1990 : Preliminary results. — *Horm. Res.*, 38 (suppl 1) : 35-43.
- [3] BILLETTE DE VILLEMEUR T., DESLYS J.-P., PRADEL A. et al. (1996). — Creutzfeldt-Jakob disease from contaminated growth hormone extracts in France. — *Neurology*, 47 : 690-95.
- [4] DESLYS J.-P., MARCÉ D., DORMONT D. (1994). — Similar genetic susceptibility in iatrogenic and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. — *J. Gen. Virol.*, 75 : 23-27.
- [5] JAEGLY A., BOUSSIN F., DESLYS J.-P., DORMONT D. (1995). — Human growth hormone related iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease : limits of a genetic susceptibility detection based on the analysis of the PRNP coding region. — *Genomics*, 27 : 382-83.
- [6] BILLETTE DE VILLEMEUR T., DESLYS J.-P., DORMONT D. et al. (1994). — Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease in three growth hormone recipients. Pathological findings. — *Neuropathol. Applied Neurobiol.*, 20 : 111-17.
- [7] WILL R.G., IRONSIDE J.W., ZEIDLER M. et al. — A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in UK. — *Lancet* (1996), 374 : 921-25.



RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1992	Typho./Paratypho.	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Poliomyélite
ALSACE	67 Rhin (Bas-)	961 020	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	68 Rhin (Haut-)	681 443	///	///	///	///	///	2	1	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>1 642 463</b>	///	///	///	///	///	2	1	///	///	///
AQUITAINE	24 Dordogne	388 669	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	33 Gironde	1 234 434	///	11	///	///	///	3	///	///	///	///
	40 Landes	315 605	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	47 Lot-et-Garonne	305 945	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	64 Pyrénées-Atlant.	589 415	///	///	2	///	///	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>2 834 068</b>	///	11	2	///	///	3	///	///	///	///
AUVERGNE	03 Allier	355 438	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	15 Cantal	157 984	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	43 Loire (Haute-)	206 010	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	63 Puy-de-Dôme	597 985	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>1 317 417</b>	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
BOURGOGNE	21 Côte-d'Or	500 742	///	1	///	///	///	///	///	///	///	///
	58 Nièvre	231 826	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	71 Saône-et-Loire	557 316	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	89 Yonne	327 656	///	///	///	///	///	2	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>1 617 540</b>	///	1	///	///	///	2	///	///	///	///
BRETAGNE	22 Côtes-d'Armor	539 508	///	1	///	///	///	///	///	///	///	///
	29 Finistère	839 663	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	35 Ille-et-Vilaine	816 111	///	1	///	///	///	///	///	///	///	///
	56 Morbihan	627 919	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>2 823 201</b>	///	2	///	///	///	///	///	///	///	///
CENTRE	18 Cher	322 945	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	28 Eure-et-Loir	400 317	///	3	1	///	///	5	///	///	///	///
	36 Indre	237 996	///	1	///	///	///	///	///	///	///	///
	37 Indre-et-Loire	538 680	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	41 Loir-et-Cher	308 963	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	45 Loiret	592 387	///	1	///	///	///	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>2 401 288</b>	///	5	1	///	///	5	///	///	///	///
CHAMPAGNE- ARDENNE	08 Ardennes	295 784	///	///	///	///	///	1	///	///	///	///
	10 Aube	292 066	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	51 Marne	559 974	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	52 Marne (Haute-)	202 636	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>1 350 460</b>	///	///	///	///	///	1	///	///	///	///
CORSE	2 A Corse-du-Sud	119 427	///	1	///	///	///	2	///	///	///	///
	2 B Corse (Haute-)	132 675	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>252 102</b>	///	1	///	///	///	2	///	///	///	///
FRANCHE-COMTÉ	25 Doubs	490 637	///	///	///	///	///	5	///	///	///	///
	39 Jura	251 790	2	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	70 Saône (Haute-)	229 790	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	90 Terr. de Belfort	136 111	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>1 108 328</b>	2	///	///	///	///	5	///	///	///	///
ÎLE-DE-FRANCE	75 Paris (Ville)	2 155 137	///	20	///	///	///	42	///	///	///	///
	77 Seine-et-Marne	1 130 058	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	78 Yvelines	1 339 661	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	91 Essonne	1 117 764	///	///	///	///	///	6	///	///	///	///
	92 Hauts-de-Seine	1 402 837	///	///	///	///	///	3	///	///	///	///
	93 Seine-St-Denis	1 403 136	///	///	///	///	///	30	///	///	///	///
	94 Val-de-Marne	1 232 407	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	95 Val-d'Oise	1 080 938	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>10 861 938</b>	///	20	///	///	///	81	///	///	///	///
LANGUEDOC- ROUSSILLON	11 Aude	303 694	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	30 Gard	598 897	///	///	///	///	///	1	///	///	///	///
	34 Hérault	823 589	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	48 Lozère	72 724	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	66 Pyrénées-Orient.	372 622	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>2 171 466</b>	///	///	///	///	///	1	///	///	///	///
FRANCE OUTRE-MER	971 Guadeloupe	407 485	///	3	///	///	///	///	///	///	///	///
	972 Martinique	370 756	///	///	///	///	///	1	///	///	///	///
	973 Guyane	131 136	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	974 Réunion	595 839	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>1 505 216</b>	///	3	///	///	///	1	///	///	///	///
LIMOUSIN	19 Corrèze	236 744	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	23 Creuse	128 729	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	87 Vienne (Haute-)	353 070	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>718 543</b>	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
LORRAINE	54 Meurthe-et-Mos.	708 658	///	///	///	///	///	1	///	///	///	///
	55 Meuse	194 713	///	///	///	///	///	1	///	///	///	///
	57 Moselle	1 009 645	///	2	///	///	///	4	///	///	///	///
	88 Vosges	383 192	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>2 296 208</b>	///	2	///	///	///	6	///	///	///	///
MIDI-PYRÉNÉES	09 Ariège	136 867	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	12 Aveyron	268 606	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	31 Garonne (Hte-)	955 113	///	2	///	///	///	2	///	///	///	///
	32 Gers	174 579	///	///	///	///	///	1	///	///	///	///
	46 Lot	157 679	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	65 Pyrénées (Htes-)	225 256	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	81 Tarn	340 899	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	82 Tarn-et-Gar.	203 385	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>2 462 384</b>	///	2	///	///	///	2	1	///	///	///
NORD- PAS-DE-CALAIS	59 Nord	2 540 359	///	///	3	///	///	///	///	///	///	///
	62 Pas-de-Calais	1 438 839	///	///	///	///	///	1	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>3 979 198</b>	///	///	3	///	///	1	///	///	///	///
NORMANDIE (BASSE-)	14 Calvados	625 665	///	///	///	///	///	1	///	///	///	///
	50 Manche	482 457	///	///	///	///	///	1	///	///	///	///
	61 Orne	295 199	///	///	///	///	///	1	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>1 403 321</b>	///	///	///	///	///	3	///	///	///	///
NORMANDIE (HAUTE-)	27 Eure	525 253	///	///	///	///	///	///	///	1	///	///
	76 Seine-Maritime	1 229 154	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>1 754 407</b>	///	///	///	///	///	///	///	1	///	///
PAYS DE LA LOIRE	44 Loire-Atlant.	1 071 359	///	///	///	///	///	1	///	1	///	///
	49 Maine-et-Loire	713 790	///	///	///	///	1	2	///	///	///	///
	53 Mayenne	281 277	///	///	///	///	///	1	///	///	///	///
	72 Sarthe	518 117	///	2	///	///	///	2	///	///	///	///
	85 Vendée	520 680	///	///	///	///	///	3	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>3 105 223</b>	///	2	///	1	///	8	1	1	///	///
PICARDIE	02 Aisne	540 247	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	60 Oise	748 150	///	///	///	///	///	3	///	///	///	///
	80 Somme	552 766	///	///	///	///	///	1	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>1 841 163</b>	///	///	///	///	///	3	1	///	///	///
POITOU- CHARENTES	16 Charente	342 301	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	17 Charente-Mar.	538 607	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	79 Sèvres (Deux-)	346 228	///	///	///	2	///	///	///	///	///	///
	86 Vienne	387 125	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>1 614 261</b>	///	///	///	2	///	///	///	///	///	///
PROVENCE- ALPES- CÔTE D'AZUR	04 Alpes-Hte-Prov.	133 745	///	///	///	///	///	1	///	///	///	///
	05 Alpes (Hautes-)	115 850	///	///	1	///	///	///	///	///	///	///
	06 Alpes-Marit.	994 940	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	13 B.-du-Rhône	1 784 855	1	///	///	///	///	5	///	///	///	///
	83 Var	849 740	///	1	///	///	///	///	///	///	///	///
	84 Vaucluse	478 452	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>4 357 582</b>	1	1	1	///	///	6	///	///	///	///
RHÔNE-ALPES	01 Ain	487 431	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	07 Ardèche	279 793	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	26 Drôme	420 543	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	38 Isère	1 038 241	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///
	42 Loire	748 003	///	1	///	///	///	1	///	///	///	///
	69 Rhône	1 527 264	///	///	///	///	///	///	///	///	///	///
	73 Savoie	363 413	///	///	///	///	///	7	///	///	///	///
	74 Savoie (Haute-)	596 392	///	8	///	///	///	4	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>5 461 080</b>	///	9	///	///	///	12	///	///	///	///
TOTAL DE LA SEMAINE FRANCE MÉTROPOLITAINE			3	56	7	3	///	143	4	2	///	///
FRANCE MÉTROPOLITAINE			25 premières semaines de 1997	46	1 404	217	47	7	3 291	126	1	40
TOTAL :			25 premières semaines de 1996	49	2 596	195	45	14	3 883	12		