

DAVIS
4 AOUT 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'énoïlase 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'examens 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 interrogable 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 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
Total	42	214	1	34	5

(1) L'évolution et les résultats des investigations permettront de confirmer ou d'échapper le diagnostic de MCJ et, si l'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 endocrinologues 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 crâno-faciale, de neuroblastome de la fosse postérieure, leucémie aiguë;
- traumatique;
- malformatrice (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, ophtalmoplegie 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, récidive 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 résistant 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 récidive 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

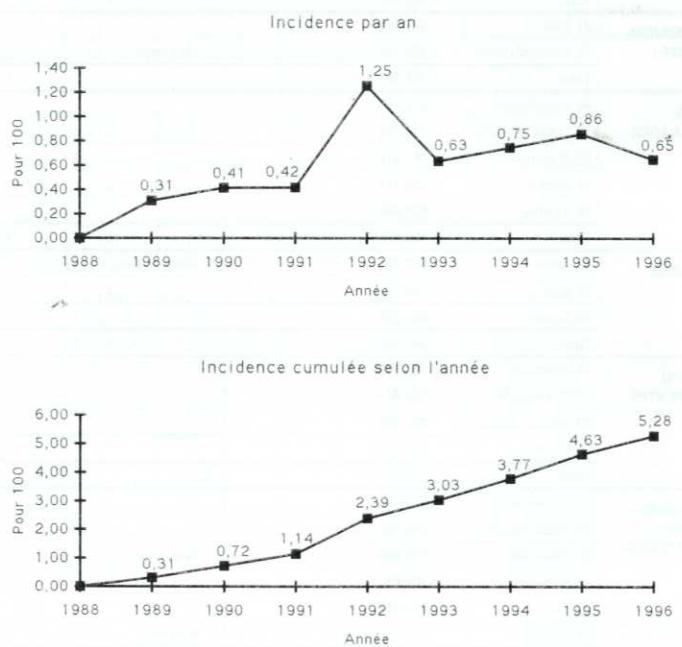
* Neuropédiatrie. Hôpital d'enfants Armand Trousseau, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter, 75012 Paris.
Centre national de référence de la maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène. Hôpital de la Salpêtrière, 75013 Paris.

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.

Cas déclarés pour certaines maladies transmissibles

Données provisoires non validées

Semaine du 23
au 29 juin 1997

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