

# BEH

Transmission nosocomiale du virus de l'hépatite B associée au cathétérisme veineux chez des transplantés cardiaques : p. 201.  
Annonce colloque : p. 203.

## N° 45/1997

4 novembre 1997

## ENQUÊTE

### TRANSMISSION NOSOCOMIALE DU VIRUS DE L'HÉPATITE B ASSOCIÉE AU CATHÉTÉRISME VEINEUX CHEZ DES TRANSPLANTÉS CARDIAQUES

M. ROSENHEIM<sup>1</sup>, P. ASTAGNEAU<sup>2</sup>, R. DORENT<sup>3</sup>, F. LUNEL<sup>4</sup>, L. STUYVER<sup>5</sup>, F. GOLLIOT<sup>2</sup>, A. DELCOURT<sup>6</sup>, J.-F. CADRANEL<sup>7</sup>, G. BRUCKER<sup>1</sup>, I. GANDBAKHCH<sup>3</sup>, J.-M. HURAU<sup>4</sup>

*Ce travail a, en partie, été financé par la Délégation à la Recherche clinique, Assistance publique-Hôpitaux de Paris*

#### INTRODUCTION

Depuis l'identification du virus de l'hépatite B (VHB) au début des années 70, de nombreuses épidémies nosocomiales impliquant ce virus ont été décrites. En chirurgie cardiaque, la plupart des cas de transmission nosocomiale du VHB sont dus à une transmission d'un chirurgien virémique au patient [1].

Nous rapportons ici une épidémie d'infection à VHB chez des transplantés du cœur (TDC), épidémie au cours de laquelle le mode de transmission est différent de celui habituellement décrit. L'objectif de ce travail a été d'identifier le mode de transmission et son mécanisme afin de prévenir la survenue de nouveaux cas.

#### MÉTHODES

##### Épidémiologie descriptive

Lors d'une étude de la fonction hépatique chez les TDC, un taux de prévalence élevé de l'antigène HBs (AgHBs) a été noté. Une étude sérologique prospective de l'infection à VHB a alors été mise en place.

Compte tenu de la fréquence avec laquelle des biopsies endomyocardiques par voie veineuse (BEV) sont pratiquées chez ces patients, une transmission lors de cette procédure a été évoquée initialement. À partir de juin 1991, du matériel à biopsie à usage unique a remplacé le matériel réutilisable utilisé jusqu'alors.

En mai 1994, la persistance de la survenue de nouveaux cas d'infection à VHB a mené à la revue des données disponibles ainsi qu'à une étude des pratiques en salle de BEV et qu'à une étude cas-témoins. Parallèlement, de nouvelles recommandations ont été faites.

##### Enquêtes épidémiologiques

La définition du cas utilisée lors des enquêtes épidémiologiques a été un TDC porteur de l'AgHBs après transplantation et chez qui l'AgHBs était absent avant transplantation.

Les patients inclus dans l'enquête cas-témoins ont été les patients transplantés entre le 1<sup>er</sup> janvier 1986 (date d'informatisation des données anatomo-pathologiques) et le 31 décembre 1992. Les cas ont été les patients répondant à la définition indiquée plus haut, les témoins ont été définis comme des TDC dont la sérologie VHB (AgHBs, anticorps anti-HBs et anti-HBc) était négative avant transplantation et l'est restée après. Les témoins ont été appariés aux cas sur la date de transplantation et le délai entre la transplantation et le diagnostic de l'infection à VHB chez le cas, de façon à ce que la durée de suivi des témoins soit au moins égale à la durée entre transplantation et infection à VHB chez le cas apparié.

##### Méthodes virologiques

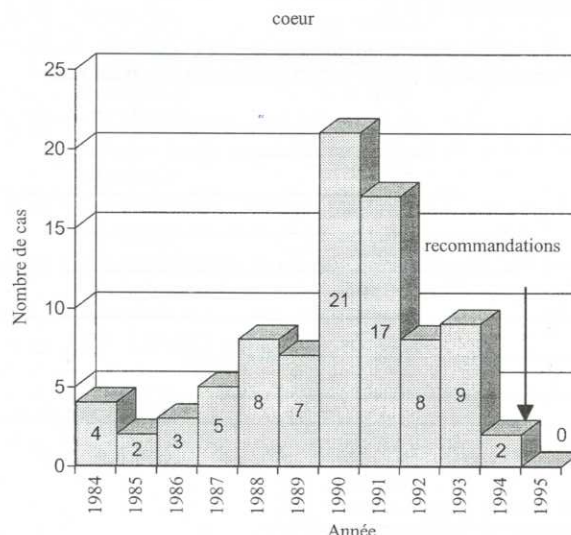
La recherche d'AgHBs, d'anticorps anti-HBs et anti-HBc a été faite en utilisant un réactif immuno-enzymatique du commerce (Abbott Laboratories, North Chicago, Ill.). La recherche d'HBV DNA a été faite par hybridation moléculaire (Hybrid capture, Murex Diagnostic, France). Le typage de l'AgHBs a été fait par anticorps polyclonaux et contre-électrophorèse. La détermination du génotype du VHB, la recherche de mutations a été faite par line probe assay (LiPA).

#### Méthodes statistiques

La comparaison entre les cas et les témoins a été faite par le test apparié de Mac Nemar pour les variables nominales dichotomiques, par le test apparié de Stuart-Maxwell pour les variables nominales à plus de deux classes, par le test apparié de Wilcoxon pour les variables quantitatives. Les odds ratio (OR) et leur intervalle de confiance à 95 % (95IC) ont été estimés à l'aide d'une régression logistique conditionnelle appariée. Les données ont été analysées grâce à la version 6.01 du logiciel SAS.

En l'absence de données concernant l'ordre de passage des patients au cours des séances de BEV, la probabilité pour un patient d'être biopsié après au moins un sujet porteur de l'AgHBs a été estimée par le rapport nombre de sujets porteurs de l'AgHBs au cours de la séance divisé par ce nombre plus 1.

Figure 1. - Incidence de l'infection à VHB chez les transplantés du cœur



1. Service de Santé Publique, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
2. Centre de Coordination des Comités de Lutte contre l'infection nosocomiale Paris et Nord, Paris, France.
3. Service de Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
4. Laboratoire de Virologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
5. Innogenetics, Gand, Belgique.
6. Laboratoire d'Anatomie pathologique, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.
7. Service d'Hépatogastro-Entérologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.



## RÉSULTATS

### Étude descriptive

Le premier cas d'infection à VHB après transplantation a été trouvé rétrospectivement en 1984.

Entre le 1<sup>er</sup> juillet 1984 et le 1<sup>er</sup> mai 1994, 770 transplantations cardiaques ont été réalisées. Durant cette période, 86 TDC sont devenus porteurs de l'AgHBs après transplantation (taux d'attaque global : 1,5 %; densité d'incidence globale : 3,45 infections à VHB % TDC-année) [fig. 1]. Le nombre de cas a progressivement augmenté jusqu'en 1990 (densité d'incidence en 1990 : 7,17 % TDC-année, soit 21 cas) puis a diminué. 90 % des cas sont survenus après le 217<sup>e</sup> jour suivant la transplantation (10<sup>e</sup> percentile : 217 jours, médiane : 718 jours, extrêmes : 30 à 2585 jours). Quatre patients étaient porteurs chroniques de AgHBs avant transplantation.

L'enquête parmi le personnel médical et paramédical a identifié un porteur chronique du VHB. Il s'agit d'une femme, affectée au nettoyage des dispositifs à BEV, lorsque ceux-ci étaient réutilisables. Elle était porteuse de l'AgHBs mais l'AgHBe et l'HBV DNA étaient indétectables. L'HBV DNA n'a pu être mis en évidence que par PCR.

Tableau 1. – Facteurs de risque d'acquisition de l'infection à VHB lors des biopsies endomyocardiques par voie veineuse : comparaison des cas et des témoins

Facteur de risque	Nombre de paires	Cas	Témoins	OR	95IC	p
Nombre de contacts	39	178 ± 62 (39-327)	178 ± 55,7 (50-286)			0,98*
Nombre de biopsies	39	21,7 ± 7,0 (6-39)	21,7 ± 5,9 (8-33)			0,84*
Nombre de patients AgHBs + rencontrés	39	10,3 ± 5,8 (1-29)	8,5 ± 5 (1-23)	1,17	1,01-1,37	0,02**
Nombre de biopsies après un patient AgHBs + (estimé)	39	4,2 ± 2,1 (0,5-9,8)	3,6 ± 1,9 (0,5-7,8)	1,43	0,97-2,1	0,056**

Pour les variables quantitatives : moyenne ± écart type (extrêmes).

\* : test apparié de Wilcoxon.

\*\* : régression logistique conditionnelle appariée.

OR : odds ratio.

95IC : intervalle de confiance à 95 %.

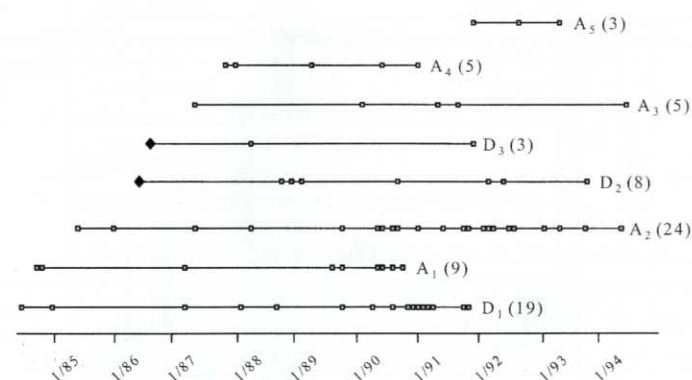
### Étude virologique

Le sérotype du VHB a pu être déterminé chez 58 patients. Parmi eux, 36 (62 %) étaient infectés par le sérotype adw2 et 22 (38 %) par le sérotype ayw3.

L'HBV DNA a pu être amplifié chez 73 des 86 patients devenus porteurs de l'AgHBs après transplantation, chez 3 des 4 patients porteurs de l'AgHBs avant transplantation et chez le membre du personnel de soins porteur de l'AgHBs.

Les données de biologie moléculaire ont permis de distinguer 8 groupes parmi les 76 patients étudiés (fig. 2). Le génotype B n'a été trouvé que chez un sujet porteur de l'AgHBs avant transplantation. Un VHB du groupe D2 était présent chez un sujet positif avant transplantation et chez 7 patients devenus positifs après transplantation. De même, un VHB de groupe D3 était présent chez un patient avant transplantation et chez 2 patients devenus positifs après transplantation. Les données concernant les autres cas sont précisées dans la figure 2. L'aide-soignante était porteuse de deux génotypes différents, A et D.

Figure 2. – Épidémie d'infection à VHB : diffusion de huit groupes de VHB identifiés par Line Probe Assay



■ : un cas d'infection à VHB.

◆ : patient porteur de l'AgHBs avant transplantation.

À la fin de chaque ligne est indiqué le groupe génotypique et, entre parenthèses, le nombre de cas appartenant à ce groupe.

### Impact des recommandations

À partir de mai 1994, des séances de BEV réservées aux sujets porteurs de l'AgHBs ont été organisées. Outre l'utilisation de dispositifs de BEV à usage unique, les recommandations ont essentiellement porté sur la procédure de BEV. Une transmission par gouttelettes de sang ayant été suspectée, il a été recommandé de ne pas purger les seringues contenant du sang, d'utiliser des cathéters avec valve anti-reflux, de ne pas ouvrir à l'avance les emballages du matériel à BEV afin d'éviter leur contamination par des

### Enquête cas-témoins

Parmi les 649 patients transplantés durant la période d'étude, 57 (8,8 %) répondaient à la définition du cas. Les données étaient disponibles pour 39 cas. Les cas et les témoins ne diffèrent statistiquement pas en ce qui concerne le sexe, l'âge, la pathologie cardiaque ayant mené à la transplantation, le chirurgien, la durée de circulation extra-corporelle, le traitement immunosuppresseur, le nombre, le degré et le traitement des épisodes de rejet de greffe.

Le risque d'acquisition de l'infection à VHB (tableau 1) augmente statistiquement avec le nombre de sujets porteurs de l'AgHBs ayant partagé la même séance de BEV (OR = 1,17 par sujet porteur de l'AgHBs rencontré, 95IC = 1,01 – 1,37, p = 0,02, OR = 2,25; 95IC = 1,05-4,82 pour une différence de 5 rencontres; OR = 5,04; 95IC = 1,10-23,29 pour une différence de 10 rencontres), et avec le nombre de BEV après un porteur de l'AgHBs (OR = 1,43 par BEV après un porteur de l'AgHBs, 95IC = 0,97 – 2,1 p = 0,056).

Le nombre total de BEV et le nombre total de sujets rencontrés au cours des BEV ne diffèrent pas statistiquement entre les cas et les témoins.

gouttelettes de sang générées lors de la BEV en cours. De plus, les mesures générales d'hygiène au cours du cathétérisme cardiaque [2] ont été renforcées. Une vaccination avec une double dose a été recommandée chez les candidats à la transplantation. Le personnel médical et para-médical a été invité à faire pratiquer un dosage anti-HBs et une injection de rappel s'il était inférieur à 50 UI.

Depuis la mise en place de ces recommandations, aucun nouveau cas d'infection à VHB n'a été identifié parmi les 80 nouveaux TDC entre mai 1994 et le 31 décembre 1995.

### DISCUSSION

À notre connaissance, cette étude rapporte la plus importante et la plus longue épidémie d'infection à VHB après chirurgie cardiaque.

Contrairement aux épidémies d'infection à VHB rapportées en chirurgie cardiaque [1], il est peu probable que la transmission ait pu s'effectuer lors de l'intervention chirurgicale puisqu'aucun chirurgien n'était porteur de l'AgHBs et que la durée entre l'intervention et l'infection à VHB était habituellement supérieure à la durée d'incubation. Parmi les autres membres du personnel, une aide-soignante chargée de nettoyer les dispositifs à BEV était porteuse de l'AgHBs. Cependant elle n'était porteuse ni de l'AgHBe ni de l'HBV DNA par hybridation. De plus, elle était porteuse de deux génotypes différents de VHB, ce qui suggère qu'elle aurait été plutôt contaminée que contaminante. Une transmission par transfusion sanguine et une réactivation d'une infection latente avait été éliminée lors d'un travail précédent [3].

Sur les données épidémiologiques et virologiques, il existe de fortes présomptions pour penser que le VHB a été transmis au cours des séances de BEV puisque le risque de transmission du VHB augmente avec le nombre de BEV réalisées après un patient porteur de l'AgHBs.

Le fait le plus troublant est que cette transmission s'est effectuée sans contact sanguin apparent. En effet, l'audit des pratiques a montré que le matériel utilisé, les gants des opérateurs, les champs stériles de même que les produits du type solution d'anesthésique ou héparine étaient changés entre chaque patient. Par contre, il était généré des gouttelettes de sang lors des BEV, lors de la purge de seringues et lors du retrait du mandrin du cathéter. On peut envisager que ces gouttelettes en suspension aient pu contaminer, après l'ouverture de l'emballage, le matériel à BEV destiné au patient suivant.

La présence du VHB dans l'environnement d'un site de cathétérisme vasculaire a été montré notamment par Dreschler et al. (des particules virales peuvent être retrouvées jusqu'à un mètre du site de biopsie lors de la simulation d'une BEV [4]).

Dans notre étude, la mise en place de mesures visant à minimiser la production de gouttelettes de sang a coïncidé avec la fin de l'épidémie, ce qui est un argument supplémentaire pour notre hypothèse. Le risque de transmission du VHB a peut-être été accru par la forte virémie observée chez les TDC, les gouttelettes de sang étant alors hautement contaminantes.

De plus, cette immunosuppression, peut également être à l'origine d'une inefficacité vaccinale malgré la double dose employée.



Bien que le mode de transmission du VHB ait pu être reconnue, la source de cette épidémie a moins clairement été identifiée. Comme l'a montré l'étude virologique, il existe au moins 8 sources différentes puisque 8 groupes génétiquement distincts ont été identifiés. Pour deux de ces groupes, transmis à neuf patients, la source est constituée par des patients porteurs de l'AgHBs avant transplantation. Pour les autres groupes, la source n'a pu être identifiée.

En conclusion, cette étude a mis en évidence un mode de transmission très particulier du VHB, transmission de patient à patient par des gouttelettes infectieuses produites au cours d'une manœuvre intra-vasculaire. Ce mode de transmission pourrait également être envisagé dans d'autres populations à forte prévalence d'infection à VHB, tels que les hémodialysés. Il est également possible que d'autres virus puissent être transmis de cette façon ce qui implique que des mesures de prévention soient prises chez tous les patients ayant une manœuvre intravasculaire. Ces mesures reposent sur la proscription de tout geste pouvant générer des gouttelettes de sang, sur le respect des bonnes pratiques lors du cathétérisme vasculaire [2] et des précautions standards [5].

#### REMERCIEMENTS

Nous remercions M<sup>me</sup> Anne-Marie Couroucé pour le sérotypage du VHB ainsi que Françoise Maillet, Madeleine Tacnet et Michèle Perrin pour leur aide technique.

#### RÉFÉRENCES

- [1] PRENTICE M.B., FLOWER A.J., MORGAN G.M., NICHOLSON K.G., RANA B., FIRMIN R. K. et al. *Infection with hepatitis B virus after open heart surgery. BMJ* 1992; 304 : 761-764.
- [2] Heupler F. A., Heisler M., Keys T. F., Serkey J. *Infection prevention guidelines for cardiac catheterization laboratories. Society for Cardiac Angiography and Interventions Laboratory Performance Standards Committee. Cathet Cardiovasc Diagn* 1992; 25 : 260-263.
- [3] CADRANEL J. F., LUNEL F., GRIPPON P., DESRUENNE M., MOUSSALLI J., GHOUSSOUB J.J., et al. *Is postoperative HBV hepatitis in heart transplant recipients the fruit of hazard? Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14 : 848-849.
- [4] DRESCHER J. F., WAGNER D., HAVERICH A., FLIK J., STACHAN-KUNSTYR R., VERHAGEN W., et al. *Nosocomial hepatitis B virus infections in cardiac transplant recipients transmitted during transvenous endomyocardial biopsy. J Hosp Infect* 1994; 26 : 81-92.
- [5] Anonymous. *Guideline for isolation precautions in hospitals. Part II. Recommendations for isolation precautions in hospitals. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Am J Infect Control* 1996; 24 : 32-52.

## SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MICROBIOLOGIE SECTION DES AGENTS ANTIMICROBIENS

### ANTIBIOTIQUES ET ALIMENTATION ANIMALE

CIS, INSTITUT PASTEUR, PARIS

Mercredi 3 décembre 1997

Modérateurs : J.-C. DESENCLOS et J.-P. LAFONT

#### USAGE ET RISQUE

- 9 h 00 : P. COURVALIN (Paris) : introduction.
- 9 h 10 : G. MOULIN (Fougères) : utilisation des antibiotiques dans le domaine animal.
- 9 h 40 : G. BORIES (Toulouse) : législation des promoteurs de croissance antibactériens.
- 10 h 10 : D. CORPET (Toulouse) : bases de l'effet promoteur de croissance des antibiotiques.
- 10 h 40 : Pause café.
- 11 h 10 : J.-P. TILLON (Château-Thierry) : sécurité dans la filière animale.
- 12 h 10 : D. CORPET (Toulouse) : l'alimentation, source de bactéries résistantes ?

Modérateurs : R. LECLERCQ et A. ANDREMONT

#### CONSÉQUENCE SUR LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

- 14 h 00 : A. van den BOGAARD (Maastricht) : transfer of resistant bacteria from animals to man.
- 14 h 30 : W. WITTE (Wernigerode) : exchange of resistance genes between bacteria from humans and animals.
- 15 h 00 : Pause thé.
- 15 h 30 : F. AARESTRUP (Copenhague) : the effect of avoparcin on the occurrence of vancomycin-resistant enterococci.
- 16 h 00 : T. HINKANEN-BUŻALSKI (Helsinki) : tylosin and spiramycin as feed additives : effect on antimicrobial resistance.
- 16 h 30 : H. GOOSSENS (Anvers) : le futur des promoteurs de croissance en Europe.
- 17 h 00 : K. STÖHR (OMS Genève) : international perspective on antimicrobial resistance monitoring in food animals.
- 17 h 15 : J.-P. LAFONT (Nouzilly) : conclusion.

Organisateurs : J.-P. LAFONT et R. LECLERCQ

28, rue du Docteur-Roux, 75724 PARIS Cedex 15, France. Tél. : 01 45 68 81 79 - Fax : 01 45 67 46 98



RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1992	Typho./Paratypho.	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Polionyélie
ALSACE	67 Rhin (Bas-)	961 020			1							
	68 Rhin (Haut-)	681 443						1				
	<b>Total</b>	<b>1 642 463</b>			<b>1</b>			<b>1</b>				
AQUITAINE	24 Dordogne	388 669						1				
	33 Gironde	1 234 434		4				2				
	40 Landes	315 605	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	47 Lot-et-Garonne	305 945										
	64 Pyrénées-Atlant.	589 415						2			1	
	<b>Total</b>	<b>2 834 068</b>		<b>4</b>				<b>5</b>			<b>1</b>	
AUVERGNE	03 Allier	355 438		1								
	15 Cantal	157 984										
	43 Loire (Haute-)	206 010	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	63 Puy-de-Dôme	597 985		1				2				
	<b>Total</b>	<b>1 317 417</b>		<b>2</b>				<b>2</b>				
BOURGOGNE	21 Côte-d'Or	500 742						1				
	58 Nièvre	231 826										
	71 Saône-et-Loire	557 316										
	89 Yonne	327 656	1									
	<b>Total</b>	<b>1 617 540</b>	<b>1</b>					<b>1</b>				
BRETAGNE	22 Côtes-d'Armor	539 508						2				
	29 Finistère	839 663										
	35 Ille-et-Vilaine	816 111	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	56 Morbihan	627 919						1				
	<b>Total</b>	<b>2 823 201</b>						<b>3</b>				
CENTRE	18 Cher	322 945	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	28 Eure-et-Loir	400 317										
	36 Indre	237 996	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	37 Indre-et-Loire	538 680						2				
	41 Loir-et-Cher	308 963	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	45 Loiret	592 387						1				
	<b>Total</b>	<b>2 401 288</b>						<b>3</b>				
CHAMPAGNE- ARDENNE	08 Ardennes	295 784										
	10 Aube	292 066	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	51 Marne	559 974	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	52 Marne (Haute-)	202 636	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>1 350 460</b>										
CORSE	2 A Corse-du-Sud	119 427	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	2 B Corse (Haute-)	132 675	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>252 102</b>										
FRANCHE-COMTE	25 Doubs	490 637	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	39 Jura	251 790	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	70 Saône (Haute-)	229 790										
	90 Terr. de Belfort	136 111										
	<b>Total</b>	<b>1 108 328</b>										
ÎLE-DE-FRANCE	75 Paris (Ville)	2 155 137	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	77 Seine-et-Marne	1 130 058	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	78 Yvelines	1 339 661	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	91 Essonne	1 117 764										
	92 Hauts-de-Seine	1 402 837						11				
	93 Seine-St-Denis	1 403 136	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	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>						<b>11</b>				
LANGUEDOC- ROUSSILLON	11 Aude	303 694	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	30 Gard	598 897										
	34 Hérault	823 589				1						
	48 Lozère	72 724										
	66 Pyrénées-Orient.	372 622										
	<b>Total</b>	<b>2 171 466</b>				<b>1</b>						
FRANCE OUTRE-MER	971 Guadeloupe	407 485	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	972 Martinique	370 756	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	973 Guyane	131 136	1									
	974 Réunion	595 839										
	<b>Total</b>	<b>1 505 216</b>	<b>1</b>									
LIMOUSIN	19 Corrèze	236 744						1				
	23 Creuse	128 729	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	87 Vienne (Haute-)	353 070										
	<b>Total</b>	<b>718 543</b>						<b>1</b>				
LORRAINE	54 Meurthe-et-Mos.	708 658										
	55 Meuse	194 713										
	57 Moselle	1 009 645						5				
	88 Vosges	383 192			1							
	<b>Total</b>	<b>2 296 208</b>			<b>1</b>			<b>5</b>				
MIDI-PYRÉNÉES	09 Ariège	136 867										
	12 Aveyron	268 606										
	31 Garonne (Hte-)	955 113										
	32 Gers	174 579										
	46 Lot	157 679										
	65 Pyrénées (Htes-)	225 256	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	81 Tarn	340 899								1		
	82 Tarn-et-Gar.	203 385										
	<b>Total</b>	<b>2 462 384</b>								<b>1</b>		
NORD- PAS-DE-CALAIS	59 Nord	2 540 359										
	62 Pas-de-Calais	1 438 839						2				
	<b>Total</b>	<b>3 979 198</b>						<b>2</b>				
NORMANDIE (BASSE-)	14 Calvados	625 665				1				1		
	50 Manche	482 457						2		1		
	61 Orne	295 199										
	<b>Total</b>	<b>1 403 321</b>				<b>1</b>		<b>2</b>		<b>2</b>		
NORMANDIE (HAUTE-)	27 Eure	525 253				1				1		
	76 Seine-Maritime	1 229 154				1		2		1		
	<b>Total</b>	<b>1 754 407</b>				<b>2</b>		<b>3</b>		<b>1</b>		
PAYS DE LA LOIRE	44 Loire-Atlant.	1 071 359	1	2				3				
	49 Maine-et-Loire	713 790						2				
	53 Mayenne	281 277						1				
	72 Sarthe	518 117						1				
	85 Vendée	520 680						2				
	<b>Total</b>	<b>3 105 223</b>	<b>1</b>	<b>2</b>				<b>9</b>				
PICARDIE	02 Aisne	540 247										
	60 Oise	748 150	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	80 Somme	552 766						2				
	<b>Total</b>	<b>1 841 163</b>						<b>2</b>				
POITOU- CHARENTES	16 Charente	342 301						1				
	17 Charente-Mar.	538 607										
	79 Deux-Sèvres	346 228						1				
	86 Vienne	387 125						2				
	<b>Total</b>	<b>1 614 261</b>						<b>4</b>				
PROVENCE- ALPES- CÔTE D'AZUR	04 Alpes-Hte-Prov.	133 745										
	05 Alpes (Hautes-)	115 850	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	06 Alpes-Marit.	994 940				1						
	13 B.-du-Rhône	1 784 855				3		3		1		
	83 Var	849 740				2		1				
	84 Vaucluse	478 452	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	<b>Total</b>	<b>4 357 582</b>				<b>6</b>		<b>4</b>		<b>1</b>		
RHÔNE-ALPES	01 Ain	487 431										
	07 Ardèche	279 793	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	26 Drôme	420 543										
	38 Isère	1 038 241						1		1		
	42 Loire	748 003	///	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///
	69 Rhône	1 527 264				1		2				
	73 Savoie	363 413						2				
	74 Savoie (Haute-)	596 392				2		1		10		1
	<b>Total</b>	<b>5 461 080</b>				<b>3</b>		<b>1</b>		<b>1</b>	<b>15</b>	<b>1</b>
<b>TOTAL DE LA SEMAINE FRANCE MÉTROPOLITAINE</b>			<b>2</b>	<b>19</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>73</b>	<b>5</b>	<b>2</b>		
<b>FRANCE MÉTROPOLITAINE</b>		<b>43 premières semaines de 1997</b>	<b>115</b>	<b>2382</b>	<b>319</b>	<b>77</b>	<b>13</b>	<b>5527</b>	<b>286</b>	<b>4</b>	<b>114</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL :</b>		<b>43 premières semaines de 1996</b>	<b>139</b>	<b>4261</b>	<b>284</b>	<b>63</b>	<b>36</b>	<b>6408</b>	<b>305</b>	<b>16</b>	<b>72</b>	<b>0</b>
<b>57 373 641</b>												

Directeur de la publication : P. J. F. GIRARD – Rédacteur en chef : P. Élisabeth BOUVET  
 Rédaction : D<sup>re</sup> Jean-Baptiste BRUNET, Isabelle CAPEK, Corinne LEGOASTER, Agnès LEPOUTRE, Martine LEQUELLEC-NATHAN, Florence LOT, Vincent PIERRE, Isabelle REBIERE, Véronique VAILLANT. Administration : M. André CHAUVIN –  
 Secrétariat : M<sup>me</sup> Hortense PINVILLE Direction générale de la Santé – Sous-direction de la Veille sanitaire Bureau VS 2 : 1, place de Fontenoy, 75350 Paris 07 SP  
 Tél. : 01 40 56 40 95 – N° CPP : 2015 AD – N° INPI : 1 732 278 – ISSN 0245-7466

Diffusion : LA DOCUMENTATION FRANÇAISE - Service abonnements  
 124, rue Henri-Barbusse, 93308 AUBERVILLIERS CEDEX (France)  
 Tél. : 01 48 39 56 00 – Télécopie : 01 48 39 56 01

Tarif 1997 – France : 285 FF TTC, Europe (U.E.) : 320 FF TTC, Europe (hors U.E.) et Maghreb : 313,42 FF HT  
 DOM/TOM et Pays R.P. (Régime Particulier : Pays de la Zone francophone de l'Afrique [hors Maghreb] et de l'Océan Indien), avion économique : 310 FF HT  
 Autres pays, avion économique : 330 FF HT; suppl. par avion rapide 25 FF HT.