



ENQUÊTE

ÉTUDE PROSPECTIVE DE 308 NOUVEAU-NÉS
DE MÈRES V.I.H.₁ SÉROPOSITIVESS. BLANCHE⁽¹⁾, F. WEBER⁽¹⁾, GRISCELLI⁽¹⁾, M.-L. MASCATO⁽²⁾, et M.-J. MAYAUX⁽²⁾

INTRODUCTION

La transmission materno-fœtale représente maintenant le mode quasi exclusif d'infection de l'enfant par le virus V.I.H., du moins dans les pays où le dépistage des produits sanguins est effectif. Les conditions de cette transmission sont encore mal connues. Un passage transplacentaire précoce a pu être démontré par la mise en évidence du virus sur des fœtus de moins de 15 semaines, mais un passage tardif, en fin de grossesse, n'est pas exclu. Le rôle de l'accouchement et de l'allaitement sont source de controverse, étant donné la possibilité d'isolement du virus dans les glaires cervicales et le lait de femmes séropositives. Le pourcentage d'enfants infectés à la naissance n'est pas connu avec précision et nous ne savons pas si certains paramètres cliniques ou biologiques de la mère peuvent influencer cette transmission. L'existence d'une embryofœtopathie spécifique du virus V.I.H. a été suggérée par certains, puis contestée par d'autres. L'infection à V.I.H. chez l'enfant est en général considérée comme plus sévère que celle de l'adulte, notamment par la fréquence élevée d'encéphalopathie, mais aucune analyse de cohorte d'enfants suivis prospectivement sur une longue période depuis la naissance n'est encore disponible. Nous présentons ici les premiers résultats d'une enquête multicentrique de suivi de nouveau-nés de mères V.I.H.₁ séropositives.

MÉTHODES

Depuis janvier 1986, 51 centres d'obstétrique et de pédiatrie des régions de Paris, Toulouse, Bordeaux et Nice participent à une enquête prospective de suivi clinique, immunologique et sérologique des nouveau-nés de mères V.I.H.₁ séropositives. Après un enregistrement anonyme auprès du centre coordinateur, un questionnaire clinique et biologique est adressé à la naissance, à 9, 18, 24 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans.

Recrutement des mères séropositives

La sérologie V.I.H. de la femme doit être connue comme étant positive au plus tard au moment de l'accouchement. 9 des 57 centres participent à une étude pilote de dépistage systématique de l'infection à V.I.H. chez la femme enceinte. Dans tous les autres cas, la sérologie est effectuée

devant l'existence d'un des facteurs de risque habituel de l'infection à V.I.H. chez la femme ou son conjoint, ou devant une symptomatologie clinique évocatrice.

Au 31 juin 1988, 308 couples mère-enfant étaient enregistrés dans cette enquête après exclusion de 5 couples de jumeaux et de 4 enfants dont l'aîné faisait déjà partie de l'enquête.

RÉSULTATS

A. Les mères

L'âge moyen des mères est de $26,3 \pm 4,3$ ans. Le mode de contamination est précisé pour 303 femmes. Le principal facteur de risque est la

toxicomanie ($n = 176$, 58 %). Pour 60 femmes (20 %), il s'agit d'une toxicomanie active, maintenue durant la majeure partie de la grossesse. La contamination supposée hétérosexuelle concerne 93 femmes (31 %) dont la majorité est originaire de pays ou région à haute séroprévalence, tel qu'Haïti (6 %) ou l'Afrique centrale (12 %). 9 femmes (3 %) ont été transfusées avant 1985. Au moins deux facteurs de risque sont notés pour les 25 autres femmes (8 %), 12 d'entre elles étant toxicomanes (tabl. 1). La répartition de ces différents facteurs de risque se modifie progressivement depuis le début de l'enquête. Durant le premier semestre, le pourcentage de femmes toxicomanes était de 72 %. Il baisse chaque semestre (65 %, 58 %, 56 %) pour se situer actuellement à 52 % (variation non significative).

Tableau 1
Caractéristiques cliniques et démographiques des mères

	Pourcentage
Âge moyen : $26,3 (\pm 4,3)^*$	
Mode de contamination**	
Toxicomanie	58
Hétérosexuelle :	
— pays d'endémie	18
— conjoint toxicomane	7
— autres	6
Transfusion	3
Au moins deux facteurs de risque***	8
État clinique durant la grossesse****	
CDC groupe I	1
CDC groupe II	78
CDC groupe III	18
CDC groupe IV	3

* (Moyenne $\pm$ SD).

** Précisé pour 303 femmes.

*** Dont 12 femmes toxicomanes.

**** Précisé pour 217 femmes.

L'état clinique est précisé pour 217 femmes. Une seule a présenté durant sa grossesse une symptomatologie accompagnant sa séroconversion (groupe I [C.D.C. Atlanta]). 170 (78 %) sont restées asymptomatiques (groupe II); 46 (21 %) étaient symptomatiques (groupes III et IV).

B. Les enfants à la naissance

308 enfants nés vivants sont actuellement inclus dans l'enquête. 12 % sont nés par césarienne. Ce taux est plus faible chez les mères toxicomanes (10 %) que pour les non-toxicomanes (18 %) ($p < 0,05$). Le sex ratio est de 108,1. Le poids

moyen de $2\,961 \pm 526$ g, la taille de $48,6 \pm 2,4$ cm et le périmètre crânien de $33,7 \pm 1,7$ cm. Le terme moyen est de $38,5 \pm 2,2$ semaines, 19 % sont nés prématurément (< 38 semaines). Les mensurations de naissance sont en fait significativement différentes selon le facteur de risque de la mère (tableau 2). Pour un terme moyen

identique, les enfants nés de mères toxicomanes sont moins gros ($2\,850 \pm 498$ g contre $3\,140 \pm 530$ g, $p < 0,001$), plus petits ($48,1 \pm 2,5$ cm contre $49,3 \pm 2,2$ cm, $p < 0,001$) et de périmètre crânien inférieur ($33,4 \pm 1,6$ cm, vs $34,1 \pm 1,9$ cm, $p < 0,01$). Le taux de prématurité n'est pas significativement différent dans ces deux

Tableau 2
État clinique des enfants à la naissance
selon le facteur du risque de la mère

	Mère toxicomane <i>n</i> = 188*	Autre mode de contamination <i>n</i> = 115	Signification statistique
Terme (semaines).....	$38,5 \pm 2,1$	$38,4 \pm 2,3$	N.S.
Prématurés (< 37 s.).....	19 %	18 %	N.S.
Hypotrophie** (en fonction du terme).....	14 %	4 %	$p < 0,01$
Poids (g).....	$2\,850 \pm 498$	$3\,140$	$p < 10^{-4}$
Taille (cm).....	$48,1 \pm 2,5$	$49,3 \pm 2,2$	$p < 10^{-4}$
Périmètre crânien (cm).....	$33,4 \pm 1,6$	$34,1 \pm 1,9$	$p < 10^{-3}$
Anomalies morphologiques (a).....	5 % (b)	1 %	N.S.
Syndrôme de sevrage.....	25 %	—	—
Anomalies cliniques***.....	10 %	11 %	N.S.

(a) 4 anomalies labiopalatines, 1 microphthalmie avec colobome irien bilatéral, 1 syndrome de Prune-Belly, 1 hypoplasie du muscle triangulaire des lèvres, 1 hypospade, 1 méningocèle sacrée.

(b) 1 hypospade.

* 172 femmes toxicomanes et 12 femmes déclarant au moins deux facteurs de risque dont la toxicomanie.

** Selon courbe de Lubchenko.

*** Adénopathie et/ou hépatosplénomégalie et/ou anomalies neurologiques.

groupes tandis que le pourcentage d'enfants hypotrophiques en fonction du terme est plus élevé chez les femmes toxicomanes (14 % contre 4 %, $p < 0,01$). 10 enfants présentent une anomalie morphologique évidente dont 4 malformations labiopalatines. 9 de ces enfants sont nés de mères toxicomanes. Un syndrome de sevrage a été constaté pour 47 des 188 enfants nés de mères toxicomanes (25 %) ; en outre, 29 enfants (9 %) — répartis de façon identique selon le facteur de risque de la mère — présentaient à la naissance des symptômes non spécifiques tels que hépatomégalie, splénomégalie, adénopathie ou anomalie de l'examen neurologique. Le décompte des lymphocytes totaux et des populations lymphocytaires CD3, CD4, CD8, en pourcentage et en valeur absolue, ainsi que le dosage pondéral des immunoglobulines G, A, M, n'est pas différent à la naissance selon le facteur de risque de la mère.

C. Devenir des enfants

L'âge moyen des enfants au moment de l'analyse est de $15,9 (\pm 8,2)$ mois. 3 enfants (1 %) sont décédés de mort subite inexpliquée entre 2 et 4 mois de vie. Aucun d'entre eux n'avait présenté de symptômes cliniques avant le décès et le statut viral était donc encore inconnu. 2 de ces enfants sont nés de mère toxicomane. La persistance des anticorps maternels passivement transmis durant la première année de vie nous oblige à prendre en compte l'échéance 18 et 24 mois pour l'analyse clinique et sérologique de ce groupe d'enfants. 128 enfants ont atteint ou dépassé l'échéance 18 mois. 9 sont perdus de vue sans connaissance de leur statut virologique. 2 enfants concernés par cette échéance sont décédés de mort subite inexpliquée. Parmi les 117 dossiers restant, trois situations peuvent être distinguées :

- Evidence clinique ou sérologique d'infections à V.I.H. : $n = 32$ (27 %).
Sont inclus dans ce groupe 6 enfants décédés de SIDA nés il y a 18 mois ou plus ;
- Enfant devenu séronégatif, asymptomatique : $n = 76$ (65 %) ;
- Enfant devenu séronégatif mais présentant des symptômes cliniques (hépatomégalie,

splénomégalie, adénopathie) et/ou biologiques (hypergammaglobulinémie, lymphopénie CD4) non spécifiques, mais pouvant être en rapport avec une infection à V.I.H. Ces symptômes peuvent être persistants ou transitoires : $n = 9$ (8 %).

49 enfants sont concernés par l'échéance 24 mois. 7 sont perdus de vue. Aucun des enfants décédés de mort subite n'est encore concerné par cette échéance. Parmi les 42 enfants restant, la répartition dans les trois catégories est respectivement de 12 (29 %), 29 (69 %) et 1 (2 %).

L'état clinique des 32 enfants infectés par le V.I.H. à l'échéance 18 mois est le suivant : 2 enfants (6 %) sont totalement asymptomatiques (C.D.C., classe P1). 11 (34 %) ont des symptômes généraux non spécifiques modérés (C.D.C., classe P2A). 19 (60 %) ont une forme sévère d'infection à V.I.H. 6 sont décédés d'infection à V.I.H. à l'âge de 15 jours, 1, 2, 3, 5 et 18 mois.

Parmi les enfants qui se révèlent ultérieurement infectés par le virus V.I.H., 6 sur 16 ont un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 30 %. Un seul de ces enfants présentait à la naissance des signes cliniques compatibles avec une infection à V.I.H. évolutive. Les autres enfants ont des paramètres de naissance et une évolution identique aux enfants infectés, dont le taux de lymphocytes CD4 à la naissance.

Le facteur de risque de la mère n'influence par le devenir de l'enfant. L'existence d'un syndrome de sevrage, témoin d'une toxicomanie active ne modifie pas non plus le risque d'infection. Le taux d'enfants infectés est plus élevé chez les femmes symptomatiques (53 %), quel que soit le facteur de risque, mais la différence avec les enfants nés de mères asymptomatiques (32 %) n'est pas significative.

Le mode d'accouchement n'influence pas le risque d'infection de l'enfant. 5 sur 6 des enfants allaités par leur mère se révèlent infectés à 18 mois (83 %) contre 25 sur 99 (25 %) pour les enfants alimentés artificiellement ($p < 0,01$).

Enfin, il n'y a pas de différence selon que l'enfant vive en permanence avec sa mère ou séparé d'elle, en institution ou famille d'accueil.

DISCUSSION

Cette enquête présente un nombre important d'enfants suivis de façon strictement prospective depuis la naissance pendant une période d'au moins 18 mois. Les difficultés diagnostiques de l'infection à V.I.H. du nourrisson durant la première année de vie liées au temps de latence clinique et la persistance des anticorps maternels passivement transmis, rendent nécessaires un tel recul. En outre, le contexte psychosocial des familles concernées expose ce type d'enquête à un taux élevé d'enfants perdus de vue ; le réseau de surveillance médical de la mère et de l'enfant existant en France a permis de suivre régulièrement ces enfants avec seulement 7 % de perdus de vue à 18 mois.

Les enfants de cette étude présentent à la naissance des différences nettes avec les nouveaux-nés normaux quant aux mensurations et à la fréquence de malformations faciales dont l'incidence dans la population générale est d'environ 1/1 000 et dont 1 % des enfants sont ici atteints.

L'analyse séparée des enfants en fonction du facteur de risque de la mère montre que la toxicomanie maternelle est à l'origine de ces anomalies et qu'il s'agit d'une pathologie indépendante de l'infection à V.I.H. Des mensurations inférieures à la normale, une plus grande fréquence de malformations, notamment faciales, ont été notées dans plusieurs études d'enfants nés de mères toxicomanes avant même l'apparition du V.I.H. Les enfants nés de mères contaminées par voie hétérosexuelle ont par contre des mensurations et un taux de malformation identiques à ceux de la population générale. L'incidence élevée de mort subite inexpliquée constatée dans cette étude (près de 1 %) peut, elle aussi, être mise sur le compte de la toxicomanie maternelle, bien qu'on ne puisse totalement exclure un décès d'origine infectieuse chez des enfants dont la symptomatologie non spécifique de l'infection à V.I.H. serait passée inaperçue ?

Le taux de transmission de l'infection V.I.H. de la mère à l'enfant peut être estimé à environ 30 % à la vue des résultats des bilans de 18 et 24 mois. Initialement estimée entre 40-60 % à partir d'enquêtes limitées ou rétrospectives, plusieurs analyses préliminaires d'enquêtes prospectives similaires tendent à cette même estimation, voire même à taux plus bas. Il faut toutefois être prudent avant de considérer qu'un enfant devenu séronégatif n'est pas infecté par le virus V.I.H., et nous avons pensé qu'il était utile de distinguer, parmi les enfants devenus séronégatifs, ceux qui présentaient ou avaient présenté de façon transitoire des symptômes compatibles avec une infection à V.I.H.

Dans un travail récent, nous avons montré que 4 enfants parmi 5 présentant des symptômes cliniques ou biologiques discrets après leur séronégativisation, étaient porteurs du virus V.I.H. détecté par hybridation après amplification du génome par la méthode de polymérase-chaine-réaction (P.C.R.). Un enfant devenu séronégatif, totalement asymptomatique, était lui aussi porteur du génome V.I.H. 4 de ces enfants appartenaient à cette enquête. Une étude virologique extensive avec culture lymphocytaire et hybridation P.C.R. ainsi qu'un suivi clinique et sérologique à long terme est donc nécessaire chez tout enfant devenu séronégatif.

Les enfants qui se révèlent ultérieurement infectés par le virus V.I.H. sont indifférenciables à la naissance sur le plan clinique. Leurs mensurations, notamment le périmètre crânien, sont identiques, ainsi que le pourcentage de malformations observées, traduisant ainsi l'absence d'embryofetopathie malformative grave induite par le virus V.I.H.

Il n'y a pas de différence du taux d'infection selon le facteur de risque de la mère. Il est intéressant de constater qu'une toxicomanie active durant la grossesse, attestée par l'existence d'un syndrome de sevrage n'augmente pas ce risque. Le taux d'enfants infectés est plus élevé pour les femmes ayant une infection symptomatique (C.D.C., classes III et IV), mais la différence n'atteint pas le seuil de signification statistique. Le mode d'accouchement ne modifie pas ici le pourcentage d'enfants infectés. Le bénéfice éventuel d'un accouchement prématuré — par voie basse ou césarienne — reste à évaluer si toutefois l'hypothèse d'un passage tardif du virus est confirmée. Le rôle du lait est encore source de controverse. Il

est fortement suspecté comme responsable de la contamination d'enfants allaités dont la mère a été transfusée après l'accouchement. Parallèlement, plusieurs enquêtes prospectives ou rétrospectives ne constatent pas de différence dans le devenir des enfants en fonction de leur mode d'alimentation. Malgré le faible nombre d'enfants allaités, la différence semble être significative et tend à prouver que le lait peut avoir un rôle dans la transmission du virus de la mère à l'enfant. Enfin, l'étude comparée du devenir des enfants vivant en institution sans aucun contact avec une personne séropositive confirme que la contamination postnatale est négligeable en dehors de l'allaitement.

Le caractère prospectif de cette étude — sans les biais de recrutement d'un service spécialisé — fournit l'opportunité de mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie à cet âge de la vie. Par comparaison avec le suivi des cohortes d'adultes asymptomatiques ou le taux d'apparition du SIDA, évalué entre 2 et 5 % par an, le nombre d'enfants asymptomatiques après 18 mois d'évolution est particulièrement bas (6 %), alors que 60 % peuvent être considérés comme porteurs d'un SIDA, 19 % étant déjà décédés à cette échéance.

(1) Département d'immunohématologie pédiatrique
Hôpital Necker-Enfants malades.
(2) I.N.S.E.R.M., U.212, Bicêtre.

SITUATION EN FRANCE

MALADIES À DÉCLARATION OBLIGATOIRE EN 1988

Avant de présenter le nombre de maladies déclarées en 1988, il nous a paru utile de commenter rapidement le circuit de remontées d'informations vers la Direction générale de la Santé.

- Les déclarations sont faites par les médecins praticiens à la D.D.A.S.S. de leur département. De façon hebdomadaire, les D.D.A.S.S. transmettent à la D.G.S. par télex ou télématique le nombre de cas déclarés pour chaque maladie. Ces chiffres sont publiés dans la 4^e page du B.E.H.
- Des informations plus détaillées recueillies par des questionnaires spécifiques à chaque maladie sont ultérieurement adressées à la D.G.S. À partir de ces informations, des bilans trimestriels (SIDA) ou annuels (autres maladies) sont effectués et publiés dans le B.E.H.

Le nombre de cas recensés par ces deux systèmes de transmission de l'information ne sont pas totalement concordants pour les raisons suivantes :

1° Les cas déclarés ne correspondent pas toujours aux critères de déclaration (par exemple, infections à V.I.H. ne rentrant pas dans la définition du SIDA ou infections à *Salmonella typhimurium* déclarées comme typhoïdes). Ces cas sont éliminés lors des bilans annuels.

2° Plus particulièrement pour le SIDA, environ 10 % des cas font l'objet d'une double déclaration. L'élimination de ces doublons ne peut se faire que lors des synthèses trimestrielles nationales.

Enfin, rappelons que la déclaration obligatoire ne constitue qu'un des systèmes de surveillance des maladies transmissibles. D'autres moyens de surveillance sont basés sur des réseaux de médecins ou de laboratoires ou sur des enquêtes ponctuelles. Ces différents systèmes se complètent et se valident mutuellement.

MALADIES À DÉCLARATION OBLIGATOIRE (ANNÉE 1988)

Régions	Typhoïde	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	Toxi-infection alimentaire collective	Botulisme	Poliomyélite	Diphthérie	Paludisme autochtone	Choléra	Légionellose
Alsace	19	21	16	6	4	287	6	-	-	-	-	-	2
Aquitaine	13	148	17	9	2	304	2	2	-	-	-	-	1
Auvergne	5	21	9	11	2	102	1	-	-	-	-	-	-
Bourgogne	14	40	10	2	4	211	3	1	-	-	-	-	4
Bretagne	9	84	19	2	5	383	21	-	-	-	-	-	-
Centre	13	41	22	2	1	367	2	-	-	-	-	-	-
Champagne - Ardenne	15	25	14	4	5	143	5	-	-	-	-	-	-
Corse	3	4	4	44	-	48	-	-	-	-	-	-	-
Franche-Comté	10	28	9	2	2	139	-	-	-	-	-	-	-
Île-de-France	92	1 551	103	6	2	3 155	20	-	1	-	-	-	6
Languedoc - Roussillon	19	75	29	15	3	171	8	-	-	-	-	-	-
Limousin	4	13	4	2	2	42	-	-	-	-	-	-	-
Lorraine	16	33	20	4	8	237	6	-	-	-	-	-	-
Midi - Pyrénées	44	92	28	12	3	213	22	-	-	-	-	-	-
Nord - Pas-de-Calais	11	64	41	-	2	814	4	-	-	-	-	-	2
Basse-Normandie	2	30	11	5	2	186	3	-	-	-	-	-	-
Haute-Normandie	8	36	13	3	1	293	1	-	-	-	-	-	-
Pays de la Loire	12	43	35	5	4	412	9	2	-	-	-	-	2
Picardie	-	24	14	3	-	216	6	-	-	-	-	-	-
Poitou - Charentes	11	34	15	6	4	151	8	4	-	-	-	-	-
Provence - Alpes - Côte d'Azur	66	433	38	30	3	862	16	-	-	-	-	-	4
Rhône - Alpes	41	127	40	31	13	455	3	3	-	-	-	-	5
Total 1988	427	2 967	511	204	72	9 191	146	12	1	0	0	0	26
Total 1987	563	1 822	620	189	104	10 178	103	21	1	2	-	7	-

D.O.M.	Typhoïde	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	Toxi-infection alimentaire collective	Botulisme	Poliomyélite	Diphthérie	Paludisme autochtone	Choléra	Légionellose
Guadeloupe	-	10	-	-	-	21	-	-	-	-	3	-	-
Martinique	4	-	-	-	1	47	1	-	-	-	-	-	-
Guyane	5	10	-	-	-	52	-	-	-	-	747	-	-
Réunion	7	10	3	-	1	153	1	-	-	-	154	-	-
Total 1988	16	30	3	-	2	273	2	-	-	-	904	-	-
Total 1987	91	34	11	2	6	247	-	-	-	-	3 072	-	-

RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1985	Typhoïdes et paratyphoïdes	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	Toxi-infection alimentaire collective	RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1985	Typhoïdes et paratyphoïdes	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	Toxi-infection alimentaire collective		
ALSACE	67 - Rhin (Bas-)	935 000	1	1						LIMOUSIN	19 - Corrèze	242 000									
	68 - Rhin (Haut-)	660 000						2			23 - Creuse	137 000									
	Total	1 596 000	1	1				2			87 - Vienne (Haute-)	357 000									
											Total	736 000									
AQUITAINE	24 - Dordogne	380 000								LORRAINE	54 - Meurt.-et-Mos.	713 000									
	33 - Gironde	1 162 000		3							55 - Meuse	199 000									
	40 - Landes	302 000									57 - Moselle	1 009 000							6		
	47 - Lot-et-Garonne	302 000						1			88 - Vosges	349 000									
	64 - Pyrénées-Atlan.	565 000									Total	2 314 400							6		
Total	2 711 000		3				1														
AUVERGNE	03 - Allier	366 000								MIDI - PYRÉNÉES	09 - Ariège	135 000								1	
	15 - Cantal	161 000									12 - Aveyron	278 000									
	43 - Loire (Haute-)	207 000									31 - Garonne (Hte-)	848 000									
	63 - Puy-de-Dôme	601 000									32 - Gers	173 000									
	Total	1 335 000									49 - Lot	158 000									
BOURGOGNE	21 - Côte-d'Or	481 000									65 - Pyrénées (Htes-)	227 000									
	58 - Nièvre	237 000		1							81 - Tarn	340 000								1	
	71 - Saône-et-Loire	571 000						1			82 - Tarn-et-Gar.	194 000									
	89 - Yonne	316 000									Total	2 352 000							1	1	
	Total	1 605 000		1				1				59 - Nord	2 509 000		1	1				14	
BRETAGNE	22 - Côtes-du-Nord	544 000								NORD - PAS-DE-CALAIS	69 - Pas-de-Calais	1 421 000		1					3		
	29 - Finistère	839 000		1				12			Total	3 931 000		2	1				17		
	35 - Ille-et-Vilaine	771 000						3		NORMANDIE (BASSE-)	14 - Calvados	603 000								1	
	56 - Morbihan	603 000									50 - Manche	472 000									
	Total	2 757 000		1				15			61 - Orne	295 000							1		
									Total		1 370 000							1	1		
CENTRE	18 - Cher	322 000		2				8		NORMANDIE (HAUTE-)	27 - Eure	483 000									
	28 - Eure-et-Loir	377 000						2			76 - Seine-Maritime	1 205 000		3					2		
	36 - Indre	239 000									Total	1 688 000		3				2			
	37 - Indre-et-Loire	519 000			1			1		PAYS DE LA LOIRE	44 - Loire-Atlant.	1 026 000						7			
	41 - Loir-et-Cher	301 000									49 - Maine-et-Loire	697 000			1			4			
	45 - Loiret	558 000									53 - Mayenne	276 000									
Total	2 317 000		2	1			11		72 - Sarthe		511 000							1			
CHAMPAGNE-ARDENNE	08 - Ardennes	300 000			1						85 - Vendée	498 000		1							
	10 - Aube	292 000									Total	3 007 000		1	1				12		
	51 - Marne	550 000								PICARDIE	02 - Aisne	535 000						2			
	52 - Marne (Haute-)	210 000	1					2			60 - Oise	685 000		1	1			1	1		
	Total	1 352 000	1		1			2	1		80 - Somme	549 000		1	1						
									Total		1 770 000		2	2			3	1			
CORSE	2 A - Corse-du-Sud	113 000								POITOU - CHARENTES	16 - Charente	342 000		1				2			
	2 B - Corse (Haute-)	135 000									17 - Charente-Mar.	519 000									
	Total	248 000									79 - Sèvres (Deux-)	344 000									
FRANCHE-COMTÉ	25 - Doubs	473 000			1						86 - Vienne	377 000									
	39 - Jura	245 000								Total	1 582 000		1					2			
	70 - Saône (Haute-)	237 000								PROVENCE - ALPES - CÔTE D'AZUR	04 - Alpes-Hte-Prov.	122 000				1					
	90 - Terr. de Belfort	134 000									05 - Alpes (Hautes-)	107 000									
	Total	1 089 000			1						06 - Alpes-Marit.	892 000									
ÎLE-DE-FRANCE	75 - Paris (Ville)	2 134 000		43	1			58			13 - B.-du-Rhône	1 739 000									
	77 - Seine-et-Marne	965 000									83 - Var	748 000		2							
	78 - Yvelines	1 259 000		2				6			84 - Vaucluse	438 000							2	1	
	91 - Essonne	1 022 000		2				3		Total	4 046 000		2		1			2	1		
	92 - Hauts-de-Seine	1 366 000		3				11		RHÔNE - ALPES	01 - Ain	440 000									
	93 - Seine-St-Denis	1 331 000		2				9			07 - Ardèche	272 000									
	94 - Val-de-Marne	1 184 000		1				2			26 - Drôme	403 000									
	95 - Val-d'Oise	967 000									38 - Isère	976 000		2				7			
Total	10 228 000		53	1			89		42 - Loire		739 000										
LANGUEDOC - ROUSSILLON	11 - Aude	285 000		2							69 - Rhône	1 458 000									
	30 - Gard	553 000		3				1			73 - Savoie	332 000									
	34 - Hérault	738 000		2				2			74 - Savoie (Haute-)	519 000									
	48 - Lozère	74 000						1			Total	5 139 000		2					7		
	66 - Pyrénées-Orient.	384 000									TOTAL DE LA SEMAINE			2	81	8	1		178	5	
	Total	1 998 000		7				4		FRANCE MÉTROPOLITAINE TOTAL : 55 170 000	17 premières semaines de 1989	74	1 215	267	65	18	3 105	35			
FRANCE OUTRE-MER	971 - Guadeloupe	328 400									17 premières semaines de 1988	78	780	190	53	12	3 215	33			
	972 - Martinique	329 600		1																	
	973 - Guyane	73 000																			
	974 - Réunion	516 000						4													

Directeur de la publication : M. Maurice ROBERT
 Rédacteur en chef : D^r 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