



SITUATION EN FRANCE

REÇU LE

15th JAN 1998

Centre Européen

CHIMIOSENSIBILITÉ DU PALUDISME D'IMPORTATION À *PLASMODIUM FALCIPARUM* EN FRANCE EN 1996

Christophe LONGUET, Rémy DURAND, Olivao RAMILIARISOA, Rasoka THOR, Jean-Claude DOURY, Jacques LE BRAS*

INTRODUCTION

Le Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme (CNCRP) et l'Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (IMTSSA) assurent la surveillance de la chimiosensibilité du paludisme à *Plasmodium falciparum* importé en France. Leur rapport annuel décrit l'évolution des résistances in vitro en fonction de l'origine des souches permettant d'adapter les recommandations chimioprophylactiques et thérapeutiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le CNCRP et l'IMTSSA procèdent à l'analyse de la chimiosensibilité in vitro de toutes les souches de *P. falciparum* qui leur sont adressées, sur la base du volontariat, par les hôpitaux et les cliniques métropolitaines et qui proviennent des cas de paludisme qu'ils ont diagnostiqués. Plus de 50 services hospitaliers répartis sur toute la France participent régulièrement à ce réseau non limitatif. La majorité des souches proviennent toutefois du nord de la région parisienne. L'exhaustivité des souches de *P. falciparum* de chaque correspondant est souhaitée mais n'est pas toujours obtenue en raison probablement de contraintes organisationnelles.

Au laboratoire, la culture du parasite présente certaines difficultés et n'est effectuée que lorsque la parasitémie au frottis sanguin est supérieure ou égale à 0,1 % soit 5000 formes asexuées / μ L de sang et que les parasites ne sont pas altérés à la réception. Ainsi l'étude de la chimiosensibilité in vitro n'est possible que pour environ 2/3 des souches adressées.

Pour les antifoliques (proguanil et pyriméthamine), un test génomique a été évalué en 1995 et remplace depuis 1996 le test de chimiosensibilité in vitro. En effet la présence de la mutation ponctuelle S108N dans le gène de la dihydrofolate réductase est corrélée à la résistance in vitro des isolats de *P. falciparum* à la pyriméthamine et au cycloguanil, dérivé actif du proguanil [1]. Cette technique permet l'étude des prélèvements possédant une faible parasitémie ou présentant des parasites altérés. Une réponse est ainsi possible pour 98 % des échantillons étudiés [1].

Pour les autres antipaludiques une variante simplifiée du semi-microtest isotopique [2] est utilisée en première intention depuis 1996 afin d'augmenter le nombre de molécules testées et de diminuer le coût du test. Les molécules sont étudiées à la concentration définie, sur la base de l'expérience préalable, comme seuil de résistance : chloroquine 100 nM, méfloquine 30 nM, halofantrine 6nM, quinine 800 nM. La résistance à une molécule est considérée quand la croissance à la dose seuil est supérieure à 55 % de la valeur du témoin (sensibles < 45%, intermédiaire entre 45 % et 55 %). L'étude de la résistance des souches est systématique pour la chloroquine, le cycloguanil et l'halofantrine. Elle est pratiquée à la demande des cliniciens et si le volume du prélèvement le permet pour la quinine et la méfloquine (dont on connaît la résistance croisée avec l'halofantrine).

Pour chaque cas de paludisme les renseignements cliniques suivants sont demandés : l'origine du patient, son âge et sexe, le pays d'infestation, la chimioprophylaxie suivie, la thérapeutique proposée et l'évolution sous traitement.

La saisie des données est faite sur Dbase III et l'analyse épidémiologique et statistique sur Excel 7.0a et Epi-info 6.

RÉSULTATS

En 1996, 384 isolats de *P. falciparum* ont été adressés au CNCRP et à l'IMTSSA, provenant de cas de paludisme diagnostiqués dans 57 services hospitaliers répartis sur toute la France.

Patients

Les patients impaludés ont un âge médian de 29 ans (extrêmes: 0-68 ans). Ce sont des hommes dans 67 % des cas. L'origine est africaine pour 60 % et caucasienne pour 40 % d'entre eux. Leur lieu de résidence est la France pour 89 % et l'Afrique pour 10 % (2 voyageurs résident au Venezuela, 1 en Chine et 1 au Pakistan). Ils sont civils dans 90 % des cas. Ces caractéristiques sont comparables à celles des années antérieures.

Pays d'infestation

Comme chaque année, les souches de *P. falciparum* qui nous sont adressées proviennent essentiellement d'Afrique de l'Ouest puis d'Afrique centrale. Côte-d'Ivoire, Sénégal, Mali, Cameroun, Centrafrique et Comores pouvoient presque les deux tiers des souches témoignant surtout de l'importance des voyages vers ces pays. Hors Afrique, les souches sont rares : en 1996, 2 souches proviennent de Guyane française, 1 d'Haïti, 1 du Yémen, 1 de Sri Lanka et 2 du Pakistan.

Chimioprophylaxie

Cette information, comme les autres informations cliniques, relève des données anamnestiques obtenues par le clinicien. Pour 1996, les attitudes chimioprophylactiques nous sont connues dans 312 cas : l'absence de prophylaxie a été notée chez 145 voyageurs impaludés (46 %) tandis que 167 ont utilisé plus ou moins assidûment une chimioprophylaxie (54 %).

La chloroquine associée au proguanil a été utilisée dans 80 cas (26 %). Parmi ceux-ci l'échec prophylactique vrai, c'est-à-dire la prise correcte en posologie et en durée des médicaments, a été rapporté 25 fois pour des séjours en Centrafrique (n = 7), Côte-d'Ivoire (n = 4), Bénin (n = 3), Sénégal (n = 3), Gabon (n = 2), Mali (n = 1), Togo (n = 1), Cameroun (n = 1), Guinée équatoriale (n = 1), Zimbabwe (n = 1) et 1 fois pour un séjour en pays non précisé. L'observance a été mauvaise dans 35 cas et n'est pas connue dans 20 cas.

La chloroquine a été utilisée seule dans 67 cas (21 %). Le proguanil a été utilisé seul dans 11 cas (3,5 %). La méfloquine a été utilisée comme prophylaxie dans 4 cas (1 %) avec un échec prophylactique vrai mentionné pour 1 souche provenant de Sierra Leone. La doxycycline a été utilisée dans 4 cas (1 %) avec 1 échec vrai provenant du Gabon. La quinine a été utilisée 1 fois. Il convient d'être prudent quant à l'interprétation de ces données rétrospectives d'interrogatoire.

Traitement curatif

En 1996 le traitement de l'accès palustre a été porté à notre connaissance pour 270 des 384 patients.

Il a été efficace d'emblée pour 252 patients : halofantrine seule pour 142, quinine seule pour 63, quinine et halofantrine pour 10, quinine et méfloquine pour 5, quinine et tétracycline pour 3, méfloquine seule pour 11, chloroquine seule pour 4, amodiaquine pour 1 et pour 13 dans le cadre d'un protocole thérapeutique, dont l'insu n'a pas été levé, comparant un dérivé de l'artémether à l'halofantrine.

* Centre national de référence de la chimiosensibilité du paludisme, hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, et Institut de médecine tropicale du Service de santé des Armées, Le Pharo, Marseille-Armées.

Il nous a été signalé 18 échecs thérapeutiques correspondant à 8 échecs d'un traitement par l'halofantrine dont 5 considérés comme des échecs vrais (traitements considérés comme corrects par le praticien) et 3 sont mal documentés, 8 échecs d'un traitement par la quinine dont 5 relevant d'un traitement à dose insuffisante, 1 considéré comme un échec vrai (traitement par quinine orale 1,5 g/j pendant 10 jours mais bonne observance difficile à affirmer) et 2 sont mal documentés, ainsi que 2 échecs thérapeutiques dans le cadre d'un protocole thérapeutique comparant un dérivé de l'artémether à l'halofantrine (insu non levée).

Parmi les 18 échecs thérapeutiques, le traitement efficace nous est connu dans 7 cas. Il s'agit de quinine seule 5 fois, quinine et tétracycline 1 fois et méfloquine 1 fois.

Analyse de la chimiosensibilité in vitro

Pour l'analyse de la chimiosensibilité in vitro des souches de *P. falciparum*, nous avons préféré écarter, pour l'analyse de la résistance à l'antipaludique correspondant, les souches soumises à chimioprophylaxie antérieure quelle qu'en soit l'observance (sur la base des informations fournies par le clinicien) et les souches pour lesquelles l'information était manquante. Ce choix permet de réduire le biais de sélection par la prophylaxie des isolats résistants. Le tableau 1 indique pour les 5 dernières années l'évolution des résistances à la chloroquine et au proguanil des souches de *P. falciparum* adressées au CNRCP et à l'IMTSSA en fonction des groupes de chloroquinorésistance définis par le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF). Le groupe 1 ne figure pas au tableau 1 : seules quelques souches d'origine haïtienne, régulièrement sensibles à la chloroquine, parviennent au CNRCP. La chimiorésistance in vitro des souches étudiées au centre de référence est actuellement stable dans le temps et négligeable pour la méfloquine (1/106 en 1996), l'halofantrine (2/123 en 1996) et la quinine (0/122 en 1996).

Tableau 1. – Évolution, en fonction des groupes de chloroquinorésistance définis par le CSHPF, de la résistance à la chloroquine et au proguanil des isolats de *P. falciparum* importés en France de 1992 à 1996 pour les souches non soumises à prophylaxie correspondante adressées au CNRCP et à l'IMTSSA.

		1992	1993	1994	1995	1996
CHLOROQUINE						
	%*	17-52	31-63	24-53	18-44	23-51
Groupe 2	n/N**	11/33	19-41	17-45	16-54	18/50
	%*	51-88	40-72	24-71	29-65	35-76
Groupe 3	n/N**	(18/25)	(23/41)	(9/19)	(15/32)	(14/25)
PROGANIL						
	%*				10-34	27-45
Groupe 2	n/N**				(10-50)	(39-109)
	%*				27-67	49-78
Groupe 3	n/N**				(12/26)	(31/48)

* Intervalle de confiance à 95 % de la proportion de résistance.

** (n souches résistantes/N souches testées).

Lorsqu'on agrège les données des 5 années, la proportion de chloroquinorésistance est de 36 % dans le groupe 2 (IC95 : 30-43 %) et de 56 % dans le groupe 3 (IC95 : 47-64%) [$p < 0.001$]. Pour le proguanil, en 1996, plus de souches mutantes proviennent de pays de groupe 3 que de groupe 2 ($p < 0.01$). La proportion de souches résistant simultanément à la chloroquine et au proguanil est de 6/43 dans le groupe 2 (IC95 : 4-24 %) et de 6/19 dans le groupe 3 (IC95 : 11-52 %).

Une analyse du niveau de chloroquinorésistance par pays est présentée dans le tableau 2 en cumulant les souches importées en France, non soumises à prophylaxie par la chloroquine, adressées au CNRCP et à l'IMTSSA de 1990 à 1996. Cette analyse n'est possible que pour certains pays d'Afrique compte tenu de l'insuffisance du nombre de souches provenant des autres pays d'endémie.

Tableau 2. – Proportion de chloroquinorésistance in vitro des souches *P. falciparum* importées d'Afrique adressées au CNRCP et à l'IMTSSA et non soumises à une prophylaxie par la chloroquine. Données cumulées par pays de 1990 à 1996.

Pays de groupe 2	Proportion de <i>P. falciparum</i> chloroquinorésistants		Pays de groupe 3	Proportion de <i>P. falciparum</i> chloroquinorésistants	
	n résistants /N testés	Int. Conf. 95 du %		n résistants /N testés	Int. Conf. 95 du %
Bénin	20/24	62-96	Angola	1/1	
Burkina Faso	2/13	1-46	Cameroun	33/56	46-72
Côte-d'Ivoire	37/99	27-48	Centrafrique	6/20	12-55
Gambie	2/4		Comores	11/24	25-67
Ghana	1/5		Congo	16/24	45-84
Guinée	6/19	12-57	Djibouti	3/3	
Guinée Bissau	1/3		Gabon	12/15	52-96
Madagascar	1/7		Guinée équat.	1/4	
Mali	20/63	20-45	Kenya	4/7	
Mauritanie	3/5		Malawi	0/1	
Niger	1/3		Mozambique	1/1	
Sénégal	7/41	7-32	Nigeria	4/6	
Sierra Leone	6/21	8-48	Ouganda	1/3	
Tchad	1/5		Rwanda	5/6	
Togo	4/14	8-58	São Tomé	1/1	
			Soudan	0/1	
			Zaire	14/24	36-78
			Zimbabwe	0/2	

DISCUSSION

Évaluer la chimiorésistance du paludisme dans les pays d'endémie par des tests effectués in vitro sur des souches de *P. falciparum* importées en France par des voyageurs n'est qu'une estimation. Toutefois, si l'on prend soin d'écarter les souches soumises à chimioprophylaxie, plus susceptibles d'être résistantes, l'information obtenue n'est pas négligeable: elle provient des voyageurs et permet donc d'adapter les recommandations prophylactiques et thérapeutiques qui s'adressent à eux en considérant que notre échantillon est représentatif du paludisme d'importation [3]. Cette information est plus facilement disponible que celle obtenue par enquête de terrain qui reste toutefois la référence et permet une appréciation plus nuancée du niveau de chimiorésistance d'une région.

CONCLUSION

Les données du CNRCP et de l'IMTSSA indiquent en 1996 une stabilité de la chloroquinorésistance du paludisme pour les souches importées d'Afrique qui demeure le principal continent d'infestation de nos voyageurs. Pour le proguanil, la surveillance par test génomique est trop récente pour permettre d'apprécier l'évolution de la chimiorésistance depuis le début de l'utilisation de la prophylaxie combinée. Pour les autres antipaludiques, méfloquine, halofantrine et quinine, les tests effectués sur les souches importées indiquent une chimiorésistance stable et actuellement négligeable. Pour les futures recommandations du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, en considérant une fréquence de 50 % de résistance à la chloroquine comme seuil entre les groupes 2 et 3, nous suggérons que le Bénin soit classé en groupe 3 et que le classement des autres pays reste inchangé [4].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. DURAND, O. RAMILIARISOA, Y. SÉCARDIN, P.E. de PÉCOULAS, L.K. BASCO, J. LE BRAS. – DHFR gene point mutation as a predictor of *P. falciparum* resistance to cycloguanil in malaria cases from Africa imported to France. – *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1997, 91; 460-61.
- [2] L.K. BASCO, J. LE BRAS. – In vitro susceptibility of Cambodian isolates of *P. falciparum* to halofantrine, pyronaridine and artemisinin derivatives. – *An Trop. Med. Parasitol.*, 1994, 88; 131-36.
- [3] F. LEGROS, F. GAY, M. BELKAID, M. DANIS. – Paludisme en France métropolitaine en 1996. – *Centre national de référence pour les maladies d'importation*, 1997, 13; 1-53.
- [4] Conseil supérieur d'hygiène publique de France. – *Recommandations sanitaires pour les voyageurs*. – *Bull. épidémiol. hebdom.*, 1997, 26.

LE POINT SUR...

LA SITUATION DU PALUDISME DANS LE MONDE EN 1994

Du 5 au 19 septembre 1997, le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* a publié, en 3 parties, un article sur la situation du paludisme dans le monde en 1994.

Ces données sont les plus récentes actuellement rassemblées sur le paludisme dans le monde.

Le *BEH* reproduit un extrait de la première partie, qui traite des données générales du paludisme dans le monde, de cet article qui est paru dans les numéros 36, 37 et 38 des 5, 12 et 19 septembre 1997.

Des tirés-à-part peuvent être obtenus sur demande adressée au Centre d'information de l'OMS/CTD à Genève, Suisse (courrier électronique denherder@who.ch).

Les conseils aux voyageurs sur la chimioprophylaxie et le traitement du paludisme selon les pays figurent dans l'édition 1997 de *Voyages internationaux et santé - Vaccinations exigées et conseils d'hygiène*.

Population exposée

En 1994, le risque de paludisme existait à des degrés divers dans 100 pays et territoires. Dans 92 pays et territoires il y avait transmission du paludisme à *Plasmodium falciparum* et dans 8 pays, uniquement transmission de *P. vivax*.

Les estimations de la population exposée au risque dans ces 100 pays et territoires d'endémie sont très variables du fait de la modification de l'environnement et d'une mobilité accrue de la population. En 1994, on estime que 2,3 milliards de personnes, c'est-à-dire 41 % de la population mondiale, vivaient dans des zones où existait un risque de paludisme.

Dans la plupart des pays exempts de paludisme, le risque d'introduction ou de réintroduction durable de la transmission est minime, soit parce qu'elle ne s'est jamais produite au cours de l'histoire, soit parce que le développement socio-économique est parvenu à un tel niveau de progrès que toute réintroduction peut être reconnue et jugulée en temps opportun. Cependant, lorsque la réintroduction du paludisme coïncide avec une détérioration massive de la situation socio-économique et l'effondrement des services de santé et des services sociaux, il peut y avoir réinstallation d'une situation d'endémicité faisant suite à une épidémie de grande envergure. Ces épidémies peuvent survenir dans le sillage des guerres civiles ou des déplacements massifs de populations. Récemment, certaines d'entre elles ont été attribuées à des changements climatiques et à l'ouverture de zones, jusqu'ici non endémiques, à l'agriculture, à l'exploitation minière, etc.

Estimation de la mortalité et de la morbidité dans le monde

L'incidence du paludisme dans le monde est estimée à 300-500 millions de cas cliniques par an. On estime en outre que 1,5 à 2,7 millions de personnes meurent chaque année du paludisme. Environ 1 million de décès d'enfants de moins de 5 ans sont attribués au paludisme, seul ou associé à d'autres maladies. On considère que les pays d'Afrique tropicale contribuent à plus de 90 % à l'incidence totale du paludisme et comptent la grande majorité des décès qui lui sont imputables.

Mortalité due au paludisme

L'enregistrement de la mortalité due au paludisme est limité et irrégulier. Les estimations de cette mortalité à l'échelle mondiale peuvent varier d'un facteur 3 selon la méthode utilisée.

P. falciparum est la principale cause des manifestations graves du paludisme et de la mortalité qu'elles occasionnent; l'infection frappe les enfants en bas âge, les adultes non immuns et les femmes au cours de leurs premières grossesses. C'est l'espèce prédominante en Afrique tropicale, en Asie orientale, en Océanie et dans la région amazonienne. Elle est moins fréquente dans le reste du monde. Un diagnostic précoce et un traitement rapide et approprié de la maladie sont indispensables pour prévenir la mortalité. La grande majorité des décès dus au paludisme se produisent chez les enfants en bas âge de l'Afrique tropicale, notamment dans les régions rurales écartées, mal desservies par les services de santé. En dehors de l'Afrique tropicale, les cas mortels concernent principalement les sujets non immuns qui arrivent pour la première fois dans des zones d'endémie, comme les ouvriers agricoles, les travailleurs des mines d'or et de pierres précieuses, et les colons des nouvelles zones de peuplement. Durant les épidémies, tous les groupes d'âge sont touchés. C'est dans les régions en proie aux conflits armés, au commerce illicite et aux migrations massives de réfugiés que les problèmes sont parfois les plus graves.

Notification des cas de paludisme à l'OMS

(...) Seule une fraction de la totalité des cas de paludisme est notifiée. Dans de nombreuses régions, il est difficile d'obtenir des données précises sur l'incidence du paludisme en raison de l'insuffisance et de l'irrégularité de la noti-

fication surtout dans des secteurs qui sont souvent hors du rayon d'action des services de santé et où l'endémicité est notoirement forte. Conformément aux principes de la stratégie mondiale de lutte contre le paludisme, celui-ci doit être défini compte tenu de ses manifestations cliniques. On procède actuellement à la réorientation des systèmes de surveillance pour qu'ils axent leurs activités sur la prise en charge de la maladie et son impact sur la santé. L'année 1994 est encore une année de transition en ce qui concerne la notification : certains pays notifient essentiellement des cas dont le diagnostic a été posé sur les bases de l'examen clinique, alors que d'autres déclarent les infections confirmées par examen microscopique ou utilisent les 2 méthodes.

Depuis 1962, le nombre de cas de paludisme notifiés chaque année s'établit à 13,5 millions en moyenne, se situant entre 3,3 millions en 1962 et 35,1 millions en 1989. Le tableau 1 indique le nombre de cas de paludisme signalés par Région OMS au cours des 10 dernières années. En 1994, 34,8 millions de cas ont été signalés, dont 27,6 millions par les pays de la région africaine de l'OMS, soit 79 % de l'ensemble des cas notifiés. Le paludisme est concentré dans certaines zones à l'intérieur du pays.

Pharmacorésistance du paludisme

Le problème de la résistance aux antipaludiques s'est encore aggravé en 1994. Parmi les pays où le paludisme à *P. falciparum* est endémique, seuls ceux d'Amérique centrale et l'Égypte (gouvernorat d'El Faiyûm) n'ont pas constaté de résistance de *P. falciparum* à la chloroquine. En Afrique, ce type de résistance est désormais courant dans la presque totalité des pays d'endémie, et plus particulièrement en Afrique orientale, mais la chloroquine reste utilisée en première intention dans pratiquement tous les pays. Dans l'ouest et le centre de l'Asie du Sud ainsi qu'en Indonésie et en Malaisie, aux Philippines et en Océanie, l'intensité de la résistance est variable. La résistance à la sulfadoxine/pyriméthamine est répandue en Asie du Sud-Est et en Amérique du Sud, mais localisée dans les autres régions du monde.

En Thaïlande, plus de 50 % des infections à *falciparum* observées dans les zones frontalières avec le Cambodge et le Myanmar sont désormais rebelles au traitement par la méfloquine. Des études in vitro effectuées en Afrique ont permis de déceler une réduction de la sensibilité de *P. falciparum* à la méfloquine, qui ne s'est toutefois que rarement manifestée in vivo.

Dans plusieurs pays de l'Asie du Sud-Est ainsi qu'au Brésil, l'association de quinine et de tétracycline constitue le traitement habituel du paludisme sans complications. Toutefois, comme la sensibilité à la quinine va en diminuant on commence à utiliser l'artémisinine et ses dérivés en première intention dans certains secteurs, quelquefois en association avec la méfloquine. En Afrique, la quinine reste très efficace pour le traitement des cas graves ou des complications.

La résistance à la chloroquine du paludisme à vivax a été attestée pour la première fois en 1989 dans des infections contractées en Papouasie-Nouvelle-Guinée. Elle est confirmée en Indonésie, au Myanmar et à Vanuatu. Dans certains foyers localisés d'Indonésie et de Papouasie-Nouvelle-Guinée, on constate, chez 20 à 30 % des malades atteints de paludisme à vivax, une réapparition de la parasitémie 1 à 3 semaines après une cure de 25 mg de chloroquine-base par kilo de poids corporel.

L'aggravation de la pharmacorésistance rend de plus en plus difficile le choix d'une politique en matière d'utilisation d'antipaludiques. En 1994, l'OMS a organisé une consultation informelle sur le choix d'une politique en matière d'antipaludiques et les données nécessaires à cet effet. Les participants ont recommandé une méthodologie pour la surveillance de l'efficacité thérapeutique des médicaments utilisés dans le traitement du paludisme sans complications.

Tableau 1. - Nombre de cas de paludisme signalés, par Région OMS (milliers), 1985-1994 (1)

Région OMS	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994 (2)
Afrique (3)	13 207	17 927	20 588	24 712	29 381	12 302	8 994	8 384	2 590	27 644
Amériques	911	951	1 018	1 120	1 114	1 058	1 231	1 188	984	1 115
Méditerranée orientale.....	391	613	608	434	528	586	541	309	292	321
Europe.....	57	47	28	25	21	14	16	22	50	91
Asie du Sud-Est.....	2 502	2 685	2 834	2 791	2 942	2 970	3 087	3 078	3 077	3 514
Pacifique occidental.....	1 177	1 307	1 145	1 002	1 071	1 032	968	733	674	2 121
Total (4)	18 245	23 529	26 222	30 084	35 057	17 963	14 837	13 713	7 667	34 806
Total (à l'exclusion de l'Afrique)	5 038	5 603	5 633	5 372	5 676	5 661	5 843	5 329	5 077	7 162

Nota. - Tous les chiffres sont sujets à modification; ils sont mis à jour chaque fois que des données plus récentes sont disponibles.

(1) Les informations communiquées ne recouvrent pas, dans certains cas, la totalité de la population exposée.

(2) Pour la première fois, les données de 1994 comprennent à la fois les cas de paludisme confirmés par examen microscopique des lames et les cas diagnostiqués lors d'examen cliniques pour toutes les Régions.

(3) Essentiellement des cas diagnostiqués lors d'examen cliniques.

(4) Les additions peuvent ne pas correspondre au total, car les chiffres ont été arrondis.

Données provisoires non validées

RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1992	Typho./Paratypho.	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Polioomyélite	RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1992	Typho./Paratypho.	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Polioomyélite	
ALSACE	67 Rhin (Bas-)	961 020	/	/	/	/	Non reçu	/	/	/	/	/	LIMOUSIN	19 Corrèze	236 744	/	/	/	/	/	Non reçu	/	/	/	/	
	68 Rhin (Haut-)	681 443	/	/	/	/	/	2	/	2	/	/		23 Creuse	128 729	/	/	/	/	/	Non reçu	/	/	/	/	
	Total	1 642 463	/	/	/	/	/	/	2	/	2	/		/	87 Vienne (Haute-)	353 070	6	/	/	/	/	/	1	/	/	/
AQUITAINE	24 Dordogne	388 669	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	LORRAINE	Total	718 543	6	/	/	/	/	1	/	/	/	/	
	33 Gironde	1 234 434	/	1	1	/	/	7	1	/	/	/		54 Meurthe-et-Mos.	708 658	/	/	/	/	/	Non reçu	/	/	/	/	
	40 Landes	315 605	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		55 Meuse	194 713	/	/	/	/	/	Non reçu	/	/	/	/	
	47 Lot-et-Garonne	305 945	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		57 Moselle	1 009 645	/	/	/	/	/	/	5	/	/	/	
	64 Pyrénées-Atlant.	589 415	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		88 Vosges	383 192	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
Total	2 834 068	1	1	/	/	/	/	7	1	/	/	Total	2 296 208	/	/	/	/	/	/	5	/	/	/	/		
AUVERGNE	03 Allier	355 438	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	MIDI-PYRÉNÉES	09 Ariège	136 867	/	/	/	/	/	/	Non reçu	/	/	/	/
	15 Cantal	157 984	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		12 Aveyron	268 606	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	43 Loire (Haute-)	206 010	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		31 Garonne (Hte-)	955 113	/	/	1	/	/	/	2	/	3	/	
	63 Puy-de-Dôme	597 985	/	1	/	/	/	1	/	2	/	/		32 Gers	174 579	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	Total	1 317 417	1	/	/	/	/	1	/	2	/	/		46 Lot	157 679	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
BOURGOGNE	21 Côte-d'Or	500 742	/	/	/	/	/	2	/	/	/	/	NORMANDIE (BASSE-)	65 Pyrénées (Htes-)	225 256	/	/	/	/	/	/	Non reçu	/	/	/	/
	58 Nièvre	231 826	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		81 Tarn	340 899	/	/	/	/	/	/	1	/	/	/	
	71 Saône-et-Loire	557 316	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		82 Tarn-et-Gar.	203 385	/	/	/	/	/	Non reçu	/	/	/	/	
	89 Yonne	327 656	/	/	/	/	/	1	/	/	/	/		Total	2 462 384	1	1	/	/	/	2	1	3	/		
	Total	1 617 540	/	/	/	/	/	3	/	/	/	/		59 Nord	2 540 359	1	/	/	1	/	30	3	/	/	/	
BRETAGNE	22 Côtes-d'Armor	539 508	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	NORMANDIE (HAUTE-)	62 Pas-de-Calais	1 438 839	/	/	/	/	/	Non reçu	/	/	/	/	
	29 Finistère	839 663	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		76 Seine-Maritime	1 229 154	/	/	1	1	/	3	1	1	/		
	35 Ille-et-Vilaine	816 111	/	/	/	/	/	1	/	/	/	/		Total	1 754 407	1	1	/	/	3	1	1	/			
	56 Morbihan	627 919	/	1	/	/	6	/	/	/	/	/		44 Loire-Atlant.	1 071 359	/	/	/	/	/	1	/	/	/		
	Total	2 823 201	1	/	/	/	7	/	/	/	/	/		49 Maine-et-Loire	713 790	/	/	/	/	/	1	/	/	/		
CENTRE	18 Cher	322 945	1	2	/	/	/	6	/	1	/	/	PAYS DE LA LOIRE	53 Mayenne	281 277	/	/	/	/	/	2	/	/	/		
	28 Eure-et-Loir	400 317	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		72 Sarthe	518 117	/	/	/	/	1	/	/	/			
	36 Indre	237 996	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		85 Vendée	520 680	/	/	/	1	/	5	/	/			
	37 Indre-et-Loire	538 680	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		Total	3 105 223	/	/	/	1	/	3	1	1			
	41 Loir-et-Cher	308 963	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		02 Aisne	540 247	/	/	/	/	/	Non reçu	/	/	/		
45 Loiret	592 387	/	/	/	/	/	1	/	1	/	/	60 Oise	748 150	/	/	/	/	/	3	/	/					
Total	2 401 288	1	2	/	/	7	/	1	/	/	/	80 Somme	552 766	/	/	/	/	/	3	/	/					
CHAMPAGNE-ARDENNE	08 Ardennes	295 784	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	PICARDIE	Total	1 841 163	/	/	/	/	/	Non reçu	/	/	/		
	10 Aube	292 066	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		16 Charente	342 301	/	/	/	/	/	1	/	/			
	51 Marne	559 974	/	/	/	/	/	1	1	/	/	/		17 Charente-Mar.	538 607	/	/	/	/	/	1	/	/			
	52 Marne (Haute-)	202 636	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		79 Sèvres (Deux-)	346 228	/	/	/	/	/	2	/	/			
	Total	1 350 460	/	/	/	/	1	/	1	/	/	/		86 Vienne	387 125	/	/	/	/	/	3	/	/			
CORSE	2 A Corse-du-Sud	119 427	/	1	/	/	/	/	/	/	/	/	POITOU-CHARENTES	Total	1 614 261	/	/	/	/	/	3	/	/			
	2 B Corse (Haute-)	132 675	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		04 Alpes-Hte-Prov.	133 745	/	1	/	/	/	Non reçu	/	/			
	Total	252 102	/	1	/	/	/	/	/	/	/	/		05 Alpes (Hautes-)	115 850	/	/	/	/	/	Non reçu	/	/			
FRANCHE-COMTÉ	25 Doubs	490 637	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	PROVENCE-ALPES-CÔTE D'AZUR	06 Alpes-Marit.	994 940	/	/	/	/	/	Non reçu	/	/	/		
	39 Jura	251 790	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		13 B.-du-Rhône	1 784 855	/	/	/	/	3	/	2				
	70 Saône (Haute-)	229 790	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		83 Var	849 740	/	/	/	/	/	/	/				
	90 Terr. de Belfort	136 111	/	/	/	/	/	3	/	/	/	/		84 Vaucluse	478 452	/	/	/	/	1	/	2				
	Total	1 108 328	/	/	/	/	3	/	3	/	/	/		Total	4 357 582	1	/	/	/	4	2					
ÎLE-DE-FRANCE	75 Paris (Ville)	2 155 137	/	11	/	/	/	/	/	/	/	/	RHÔNE-ALPES	01 Ain	487 431	/	/	/	/	/	Non reçu	/	/	1	2	
	77 Seine-et-Marne	1 130 058	/	/	/	/	/	10	/	/	/	/		07 Ardèche	279 793	/	/	/	/	/	Non reçu	/	/			
	78 Yvelines	1 339 661	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		26 Drôme	420 543	/	/	/	/	/	Non reçu	/	/			
	91 Essonne	1 117 764	/	4	/	/	7	/	/	/	/	/		38 Isère	1 038 241	/	/	/	/	Non reçu	/	/				
	92 Hauts-de-Seine	1 402 837	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/		42 Loire	748 003	/	/	/	/	2	/	1	1			
93 Seine-St-Denis	1 403 136	/	3	/	/	/	/	/	/	/	/	69 Rhône	1 527 264	2	/	/	6	1	1							
94 Val-de-Marne	1 232 407	/	/	/	/	5	1	/	/	/	/	73 Savoie	363 413	/	/	1	/	3	/							
95 Val-d'Oise	1 080 938	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	74 Savoie (Haute-)	596 392	/	/	/	/	Non reçu	/	/						
Total	10 861 938	18	/	/	/	22	1	/	/	/	/	Total	5 461 080	2	1	/	/	12	1	3						
LANGUEDOC-ROUSSILLON	11 Aude	303 694	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	TOTAL DE LA SEMAINE FRANCE MÉTROPOLITAINE	Total	3 105 223	3	35	3	3	126	8	15				
	30 Gard	598 897	/	/	/	/	/	1	/	/	/	FRANCE MÉTROPOLITAINE		50 premières semaines de 1997	131	2 731	349	90	19	6 318	341	9	183			
	34 Hérault	823 589	/	/	/	/	/	1	/	/	/			Total	50 premières semaines de 1996	157	5 005	346	67	44	7 467	364	10	85		
	48 Lozère	72 724	/	/	/	/	/	/	/	/	/			/	FRANCE OUTRE-MER	971 Guadeloupe	407 485	/	/	/	/	Non reçu	/	/		
	66 Pyrénées-Orient.	372 622	/	/	/	/	/	/	/	/	/			/	972 Martinique	370 756	/	/	/	/	Non reçu	/	/			
Total	2 171 466	/	/	/	/	2	/	/	/	/	/		973 Guyane	131 136	/	/	1	/	/	/						
FRANCE OUTRE-MER	974 Réunion	595 839	/	/	/	/	/	1	/	/	/	Total	1 505 216	/	/	1	/	/	1							