



ÉTUDES

LA RUBÉOLE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET LE NOUVEAU-NÉ EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 1999 :

Les données du réseau RENARUB

Caroline Six, Laurence Bouraoui, Daniel Levy-Bruhl et les biologistes du réseau RENARUB
Institut de Veille Sanitaire (InVS), Saint Maurice

INTRODUCTION

La surveillance épidémiologique des infections rubéoleuses contractées en cours de grossesse et des rubéoles congénitales malformatives (RCM) en France repose depuis 1976 sur un réseau de laboratoires : le réseau RENARUB, constitué des laboratoires d'analyses de biologie médicale faisant la recherche des IgM antirubéoleuses. L'objectif de cette surveillance est de recenser, au niveau national, les infections rubéoleuses survenues en cours de grossesse ainsi que les rubéoles congénitales malformatives (RCM) et plus largement, d'évaluer l'impact de la politique vaccinale mise en œuvre en France dans la perspective de l'élimination de la rubéole congénitale [1]. La surveillance a montré l'impact limité de la seule vaccination des pré-adolescentes et des femmes en âge de procréer mise en œuvre de 1976 à 1984 sur l'incidence des infections rubéoleuses durant la grossesse (moyenne annuelle de 28,2 cas pour 100 000 naissances vivantes (NV)) (figure 1). L'introduction de la vaccination dans le calendrier vaccinal du nourrisson a provoqué une diminution très marquée de l'incidence de 1985 à 1988 (moyenne annuelle de 12,5 cas pour 100 000 NV) avec une incidence inférieure à 4,5 pour 100 000 NV à partir de 1989. Cependant, en 1993 et 1994 et puis en 1997, le réseau Renarub a mis en évidence une recrudescence de l'incidence avec des taux d'infections rubéoleuses durant la grossesse autour de 10 pour 100 000 NV. Cet article présente les résultats de cette surveillance pour l'année 1999.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le réseau RENARUB

Le recueil de l'information se fait à divers niveaux :

- Dans un premier temps, auprès des biologistes de 132 laboratoires dont 123 répartis sur la France Métropolitaine. Ils sont sollicités chaque semestre pour communiquer les infections rubéoleuses diagnostiquées chez une femme enceinte ou découvertes chez un nouveau-né.
- Ensuite, auprès des médecins traitants, gynécologues, obstétriciens et pédiatres qui collectent à l'aide d'un questionnaire des informations démographiques, biologiques et cliniques sur la femme infectée et sur le nouveau-né ou le fœtus.

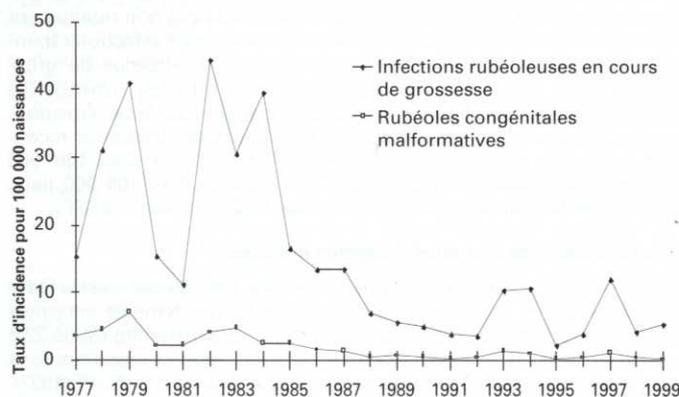
Leur participation repose sur le volontariat. Les informations recueillies concernent les périodes de la grossesse et de la naissance mais pas le suivi à long terme des enfants nés de mères infectées.

Critères d'inclusion dans le réseau :

Toute femme enceinte qui a présenté une première sérologie positive pendant sa grossesse au cours de l'année 1999 et qui est suivie en France est incluse dans l'étude. Les cas sont notifiés à l'Institut de Veille Sanitaire chargé de la coordination de ce réseau de surveillance.

Figure 1

Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives - France métropolitaine, Années 1976-1999 - Réseau Rénarub



Définition de cas :

1. Chez une femme enceinte

- Une *primo-infection rubéoleuse certaine* est définie, chez une femme enceinte dont l'immunité antérieure est négative ou inconnue, soit :
 - par la présence d'au moins 2 des 3 critères suivants : (1) Eruption cutanée datée ou contagement rubéoleux daté, (2) Séroconversion des anticorps antirubéoleux, (3) Taux significatifs d'IgM antirubéoleuses sériques.
 - par la présence d'un des critères (2) ou (3) associée à une amplification génique du virus positive sur prélèvement de liquide amniotique ou un taux d'IgM antirubéoleuses significatif sur sang fœtal.
- Une *réinfection certaine* associe l'existence d'une immunité antérieure certaine (certifiée par 2 sérologies antérieures positives ou une vaccination antirubéoleuse suivie d'un contrôle sérologique positif) et la variation substantielle du taux des anticorps antirubéoleux sériques. La mesure de l'avidité des IgG rubéoliques peut aider à déterminer s'il s'agit d'une primo-infection ou d'une réinfection et à dater l'infection et une absence de IgA permet d'exclure une primo-infection.
- Une *infection certaine* est définie lorsque les informations recueillies ne permettent pas de distinguer une primo-infection certaine d'une réinfection certaine.

2. Chez l'enfant ou le fœtus en cas d'interruption de grossesse

- Une *rubéole congénitale malformatrice* [RCM] (ou *rubéole malformatrice* dans le cas d'une interruption de grossesse) répond à la définition suivante : une (ou plusieurs) malformation(s) évocatrice(s) d'une

rubéole, associée(s) à la présence d'IgM spécifiques (à la ponction de sang fœtal à partir de la 22^e semaine d'aménorrhée (SA) ou à la naissance) ou à la détection du génome viral dans le liquide amniotique ou sur un prélèvement sanguin chez le nouveau-né ou le fœtus en cas d'interruption de grossesse.

- Une *infection rubéoleuse non malformative* est définie par l'absence de malformation décelable associée à une sérologie positive en IgM antirubéoleuses (à la naissance ou à la ponction de sang fœtal) ou à une recherche virale positive (sur un prélèvement du nouveau-né ou du fœtus).

Dans cette analyse, les cas de primo-infection certaine, de réinfection certaine et d'infection certaine déclarés par les laboratoires de France métropolitaine ont été retenus.

RÉSULTATS

Participation des laboratoires :

En 1999, le taux de participation des laboratoires sollicités était de 97 % (n = 119). Treize nouveaux laboratoires ont été inclus dans le réseau et 3 ont été retirés. Deux laboratoires ne réalisaient plus de recherche d'IgM antirubéoleuses en raison de la fréquence faible de la prescription et ont choisi de faire exécuter ces examens par d'autres laboratoires. Un laboratoire a fusionné avec un autre déjà inclus dans le réseau.

Nombres de cas recensés en 1999 et incidences :

En 1999, 74 cas d'infections rubéoleuses ont été signalées par les laboratoires et 40 cas répondaient à la définition de cas. Parmi ces cas retenus, il y avait 31 primo-infections certaines (dont 1 infection périconceptionnelle, lorsque l'infection maternelle survient dans les jours précédant ou suivant la conception), 8 infections certaines (dont 2 infections périconceptionnelles) et une réinfection certaine. Parmi ces 40 femmes, une a donné naissance à un enfant atteint de RCM et une autre à un enfant avec une RCM probable. Les 34 cas non retenus ont été exclus de l'analyse pour les motifs suivants : pas d'infection (1), infections probables (3), manque d'information (7), absence de grossesses (10), immunité rubéoleuse ancienne (5), immunité post-vaccinale (5) et infection antéconceptionnelle (3). Ainsi, l'incidence annuelle des infections rubéoleuses en cours de grossesse recensées en France métropolitaine par RENARUB est de **5,40/100 000 naissances vivantes** en 1999 et celle des RCM de **0,14/100 000 naissances vivantes** [Naissances au 1^{er} Janvier 1998 - Source : INSEE].

Caractéristiques des femmes enceintes infectées :

Le pays de naissance est connu pour 38 femmes. Pour 35 cas, c'est la France métropolitaine. Soixante-dix pour-cent (28/40) des femmes enceintes infectées ont moins de 25 ans. Leur âge moyen à la maternité est de 22,5 ans [extrêmes de 14 à 36 ans] alors que celui des femmes enceintes dans la population générale en France est de 29,2 ans (Source : INSEE 1997). Parmi les femmes dont les antécédents obstétricaux sont connus (36/40), 9 avaient au moins eu une grossesse antérieure. Aucune des femmes dont le statut vaccinal était connu (32/40) n'avait été vaccinée.

Caractéristiques des infections rubéoleuses en cours de grossesse :

Terme de la grossesse au moment de l'infection maternelle (tableau 1) : L'infection est survenue lors de la période conceptionnelle chez 3 femmes, avant la 12^e SA chez 17 femmes, entre 12 et 18 SA chez 8 femmes, après 18 SA chez 9 femmes et le terme de l'infection est inconnu pour 3 femmes.

Description clinique :

Issue des grossesses : Le devenir de la grossesse a pu être obtenu pour toutes les femmes infectées : 26 grossesses ont été poursuivies et 14 ont été interrompues. Douze interruptions thérapeutiques de grossesse (ITG) ont été pratiquées entre 6 et 24 SA, 1 ITG à 35 SA pour un syndrome de Turner et une interruption volontaire de grossesse (IVG) à 11 SA.

Etat clinique et sérologique des nouveau-nés (tableau 2) : Parmi les 26 nouveaux-nés, un était atteint de RCM et un autre d'une suspicion de RCM (perdu de vue). Vingt-quatre ne présentaient pas de malformations décelables à la naissance. Parmi ces derniers, 3 présentaient une infection certaine, 2 une probable, 13 n'étaient pas infectés et 6 autres avaient un statut immunitaire inconnu. Dans le cas de la RCM, l'infection maternelle est survenue avant la 6^e SA et dans celui de la suspicion de RCM, lors de la 7^e SA.

Etat clinique et sérologique des fœtus : Parmi les 13 ITG, aucun ne présentait de signes de rubéole malformative, 6 étaient infectés, 2 ne

l'étaient pas et 5 avaient un statut infectieux inconnu. Dans le cas de l'IVG, le fœtus était infecté.

Tableau 1

Issue de la grossesse en fonction du terme au moment de l'infection rubéoleuse - Rénarub, Année 1999 (N = 40)

Terme au moment de l'infection	Grossesse	Interruption	Total
	poursuivie	de grossesse	
périconceptionnelle	1	2	3
< 12 SA*	6	11	17
12 - 18 SA	7	1	8
> 18 SA	9	-	9
Imprécis ou indéterminé	3	-	3
Total	26	14	40

* SA = Semaine d'aménorrhée

Pratique médicale en cas d'infection rubéoleuse : Toutes les femmes contaminées ont eu au moins 2 sérologies positives en cours de leur grossesse et 68 % (27/40) en ont eu au moins 3.

Un diagnostic anténatal (par amniocentèse) a été réalisé chez 40 % des femmes (16/40). Sur les 8 PCR positives, une grossesse a été poursuivie, 6 ITG et 1 IVG ont été pratiquées. Sur les 7 PCR négatives, 6 grossesses ont été poursuivies et une ITG a été pratiquée (la cause étant un syndrome de Turner). Sur une PCR, le résultat était douteux. La femme a donné naissance à un nouveau-né infecté (sérologie avec IgM positives).

Tableau 2

Etat clinique et sérologique des nouveau-nés et fœtus en fonction du terme au moment de l'infection rubéoleuse maternelle [primo-infections (n = 31), réinfection (n = 1) et infections (n = 8)] - Rénarub, Année 1999 (N = 40)

Terme au moment de l'infection maternelle	RCM	RCM probable	Absence de malformations + Résultats de la recherche des IgM et/ou du virus		
			positifs	négatifs	inconnus
Périconceptionnelle	-	-	-	1	2
< 12 SA*	1	1	7	5	3
12 - 18 SA	-	-	2	5	1
> 18 SA	-	-	-	8	1
Imprécis ou indéterminé	-	-	1	2	-
Total	1	1	10	21	7

* SA = Semaine d'aménorrhée

Chez les 22 femmes qui n'ont pas eu de diagnostic anténatal, 16 grossesses ont été poursuivies et 6 ITG ont été pratiquées. Chez les 2 femmes pour qui on ignore si elles ont eu un diagnostic anténatal, les grossesses ont été poursuivies.

Parmi les 26 femmes ayant accouché, 1 femme a été infectée en période périconceptionnelle et 6 femmes l'ont été avant 12 SA. Cinq de ces femmes n'ont pas eu de diagnostic prénatal dont celle qui a donné naissance à 1 enfant atteint de RCM (malformations cardiaques, cataracte, surdité). Le diagnostic d'infection maternelle a d'ailleurs été fait rétrospectivement après la naissance.

Cas évitables par la vaccination en post-partum

Parmi les 9 femmes qui avaient eu au moins une grossesse antérieure (jusqu'à 4), 8 avaient de manière certaine ou très probable des antécédents obstétricaux en France, 6 ayant eu une sérologie négative antérieure à leur grossesse en France et 2 n'ayant pas de sérologie antérieure connue. Sur ces 8 femmes, 7 n'avaient pas été vaccinées et 1 avait un statut vaccinal inconnu.

Exhaustivité du réseau RENARUB

Une tentative de confrontation des données sur les cas de RCM déclarés à partir de RENARUB aux cas déclarés à partir des 4 registres français de malformations congénitales (Bas-Rhin, Bouches-du-Rhône, Centre-Est et Paris) a été faite pour les années 1994 à 1999. Ces 4 registres couvrent l'ensemble des naissances (enfants nés vivants et mort-nés) et des interruptions médicales de grossesse de 19 départements français mais un des registres possède très peu de données sur les infections materno-fœtales.

Sur les 31 cas de RCM déclarés en France Métropolitaine à partir de RENARUB pour la période 1994 à 1999, 4 cas étaient domiciliés dans les dé-

partements couverts par les registres. Deux de ces cas ont été identifiés par un des registres. L'exhaustivité de RENARUB ne peut donc être évaluée par les registres en raison de la faible partie de la France Métropolitaine couverte par les registres et de l'incidence peu élevée de la RCM.

DISCUSSION

De 1991 à 1997, la composition du réseau et le nombre de laboratoires participants étaient stables, autorisant l'étude de l'évolution des incidences. Toutefois, il existe une sous-estimation de l'incidence réelle des infections rubéoleuses en cours de grossesse et des RCM en raison du manque d'exhaustivité de la liste des laboratoires pratiquant la recherche d'IgM antirubéoleuses, du manque d'information pour 11 cas qui n'ont pas pu être inclus et de 3 cas d'infections probables qui n'ont également pas pu être pris en compte dans l'analyse. De plus, les rubéoles asymptomatiques ou atypiques étant fréquentes, ces infections ne sont pas toujours diagnostiquées chez la femme enceinte. Les RCM sont également sous estimés par ce système de surveillance car il ne recense pas les enfants pour lesquels les malformations sont diagnostiquées à distance de la naissance.

Après la recrudescence des infections rubéoleuses observée en 1997, avec un taux d'incidence de 11,6 cas/100 000 NV, on note une baisse de l'incidence à 4,3 cas/100 000 NV en 1998 [2] et une légère remontée à 5,4 cas/100 000 NV cas en 1999 (figure 1) qui pourrait traduire un risque de recrudescence de la transmission de la rubéole, compatible avec la périodicité des pics épidémiques, constatés en 1993, 1994 et 1997 par Renarub et par le système de surveillance des armées françaises [3]. Ceci témoigne de la circulation du virus chez les jeunes adultes, qui est due à l'insuffisance de la couverture vaccinale [4] (82 % à l'âge de 2 ans et 91 % à l'âge de 6 ans en 1998) laissant persister une proportion non négligeable de susceptibles dont l'accumulation permet la survenue de bouffées épidémiques périodiques. Une étude séroépidémiologique pratiquée depuis 1996 en Europe Occidentale, basée sur des sérums prélevés dans la population générale de ces différents pays, classe la France avec l'Italie, comme pays hautement susceptibles (>10 %) avec essentiellement un pool de susceptibles parmi les jeunes garçons (14 % des 10-14 ans et 21 % chez les 15-19 ans) et les jeunes filles (respectivement 17 % et 12 %) [5]. Ces dernières, proches de l'âge de procréer, font partie des cohortes particulièrement à risque. Elles n'ont pas bénéficié d'une couverture vaccinale élevée dans l'enfance, ont pu échapper au rattrapage à 6 ans ou à l'adolescence et ont grandi dans un environnement où la réduction de l'incidence de la rubéole liée à la vaccination a diminué les occasions de contamination dans l'enfance. La seconde dose introduite en 1998 n'aura qu'un effet marginal sur cette situation dans la mesure où elle ne concerne actuellement que les enfants jusqu'à 6 ans. De plus elle a été mise en place dans le but de rattraper les échecs primaires de la vaccination qui sont très rares pour la valence rubéole du vaccin triple en raison de son excellente efficacité.

L'analyse de l'évolution de l'incidence des RCM (1,1 cas/100 000 NV en 1997, 0,4 cas/100 000 NV en 1998 et 0,1 cas/100 000 NV en 1999) ne peut pas être interprétée car elle est sous-estimée dans la mesure où des ITG sont pratiquées chez des femmes contractant la rubéole en début de grossesse. En effet, les ITG, témoins d'une bonne surveillance au cours de grossesse mais aussi d'une absence de protection immunitaire des femmes enceintes, représentent ces dernières années des proportions importantes des issues de grossesse des femmes infectées par la rubéole en cours de grossesse (26 % en 1997, 12 % en 1998 et 33 % en 1999).

Outre la nécessité d'améliorer rapidement et d'homogénéiser dans l'ensemble du pays la couverture vaccinale des nourrissons, le renforcement du rattrapage de la vaccination des jeunes filles et des femmes en âge de procréer non immunes apparaît prioritaire pour éviter la survenue prochaine de nouvelles bouffées épidémiques d'infections rubéoleuses durant la grossesse, des ITG qui en sont les conséquences et des formes malformatives du nouveau-né. En 1999, si les 9 femmes avec antécédents obstétricaux avaient été vaccinées à l'issue d'une grossesse antérieure, une RCM probable et 2 interruptions de grossesse auraient pu être évitées. La vaccination en post-partum des femmes dépistées séronégatives en cours de grossesse nécessite d'être promue d'avantage auprès des cliniciens.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les médecins généralistes, gynécologues, obstétriciens et pédiatres qui ont accepté un surcroît de travail pour le recueil des données concernant les mères infectées par la rubéole et leurs enfants.

RÉFÉRENCES

1. Direction Générale de la Santé, Comité technique des vaccinations. **Guide des vaccinations**, 1999.
2. SIX C., GILLET-DUCHE L., BOURAOUI L., REBIERE I., LEVY-BRUHL D. **La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France Métropolitaine en 1998**. BEH, 2000 ; (26), 111-113.
3. Direction Centrale du Service de Santé des Armées - Surveillance Epidémiologique Hebdomadaire (SEH) - Années 1996-98.
4. BUSSIÈRE E. **Principaux indicateurs issus des certificats de santé**. DREES, Document de travail, N°17. décembre 2000.
5. PEBODY R.G., EDMUNDS W.J., CONYN VAN SPAENDONCK M., et al. **The seroepidemiology of rubella in western Europe**. Epidemiol. Infect. (2000), 125, 347-357.

Le réseau RENARUB regroupe les laboratoires d'analyses de biologie médicale suivants :

Laboratoire Voltaire Médicale, Ferney-Voltaire, 02 ; Centre Hospitalier, Digne-Bains, 04 ; Centre Hospitalier C.H. Lenvai Nice, 06 ; Laboratoire de Virologie, Nice, 06 ; C.H.G. Charleville-Mézières, 08 ; Centre Hospitalier, Troyes, 10 ; Laboratoire de biologie médicale Fleurquin-Bouillon, Rodez, 12 ; Laboratoire de biologie médicale Gilly-Martinel, Villefranche, 12 Rouergue ; C.H.G., Aix en Provence, 13 ; Hôpital la Timone, Marseille, 13 ; C.H.U., Caen, 14 ; Laboratoire de biologie médicale Saint-Julien, Caen, 14 ; SCP Lajoinie Caubel, Aurillac, 15 ; Centre de Diagnostic, Saintes, 17 ; Centre Hospitalier, Ajaccio, 20 ; Laboratoire de biologie médicale Audrin, Ajaccio, 20 ; C.H.R.U. du Bocage, Laboratoire de biologie médicale, Dijon, 21 ; Centre Hospitalier, Paimpol, 22 ; C.H.U. Laboratoire de Virologie, Besançon, 25 ; Laboratoire de biologie médicale de Clerq Plenel Dayet, Valence, 26 ; Centre Hospitalier, Chartres, 28 ; C.H.R., Brest, 29 ; Laboratoire de biologie médicale Destainville, Quimper, 29 ; C.H.R.U. Gaston Doumergue, Nîmes, 30 ; Laboratoire de biologie médicale Bellocq, Saint Orens de Gamevi, 31 ; Laboratoire de biologie médicale Legrand Mazaleyr, Toulouse, 31 ; C.H.U. Purpan, Toulouse, 31 ; C.H.U. Rangueil, Toulouse, 31 ; Laboratoire Laspougeas, Mauvezin, 32 ; Hôpital Instr. Des Armées, Bordeaux, 33 ; Laboratoire de biologie médicale Tessier, Hourtin, 33 ; Laboratoire de biologie médicale des Allées de Tourny, Bordeaux, 33 ; Hôpital Pellegrin, Laboratoire de Virologie, Bordeaux, 33 ; SCP Bourdiol-Minvielle, Castelnau-Le-Lez, 34 ; Centre Hospitalier Saint-Eloi, Montpellier, 34 ; C.H.G., Béziers, 34 ; C.H.U. Pontchaillou, Rennes, 35 ; Laboratoire médical Origet, Tours, 37 ; C.H.R. Bretonneau, Laboratoire de Virologie, Tours, 37 ; C.H.R.U. A.Michallon, Grenoble, 38 ; Laboratoire Plantier-Peguy, Bourgoin-Jallieu, 38 ; Laboratoire de biologie médicale Giraud Roux, Charlieu, 42 ; C.H.R.U. Saint Etienne, Saint-Priest-en-Jarez, 42 ; Laboratoire de biologie médicale Luitaud-Achard, Brioude, 43 ; C.B.M., Nantes, 44 ; Laboratoire de biologie médicale d'Anccenis, Ancenis, 44 ; Laboratoire de biologie médicale Robert, Guemene-Penfao, 44 ; Laboratoire de biologie médicale Joudon Quinton, Ceze, 44 ; C.H.R. Hôtel Dieu, Nantes, 44 ; C.H.R., Orléans, 45 ; Laboratoire Frerot Marcellis, Agen, 47 ; Laboratoire Olivot-Mariotti, Agen, 47 ; C.H.U., Angers, 49 ; Laboratoire de biologie médicale Douillard, Chalonnes sur Loire, 49 ; Laboratoire de biologie médicale du Parc, Cholet, 49 ; Centre Hospitalier, Avranches, 50 ; Centre Hospitalier Louis Pasteur, Cherbourg, 50 ; Hôpital Robert Debré, Reims, 51 ; Laboratoire de biologie médicale Brignon, Nancy, 54 ; Laboratoire Médico-Biologique, Nancy, 54 ; Maternité A.Pinard, Nancy, 54 ; Laboratoire de biologie médicale du Vieux Moulin, Frouard, 54 ; C.H.R.U. Brabois, Vandœuvre-les-Nancy, 54 ; Laboratoire de biologie médicale Lazare-Schepplier-Fuino, Metz, 57 ; Laboratoire de biologie médicale Stahl Kuntzel, Metz, 57 ; Hia Legouest, Metz Armées, 57 ; C.H.R. De Thionville, Thionville, 57 ; Laboratoire Artus-Dauchy-Goudaert, Cambrai, 59 ; Centre Hospitalier, Douai, 59 ; Institut Pasteur, Lille, 59 ; Laboratoire Lavieville-Coppe, Gravelines, 59 ; C.H.R.U. Bâtiment Irfps, Lille, 59 ; Hôtel Dieu, Laboratoire de biologie médicale, Valenciennes, 59 ; Laboratoire de biologie médicale Groshens-Jauneau, Crépy en Valois, 60 ; Centre Hospitalier, Compiègne, 60 ; Centre Hospitalier, Alençon, 61 ; Laboratoire Collange, Méricourt, 62 ; Laboratoire Dr Valtille, Bruay-en-Artois, 62 ; C.H.R.U. Saint-Jacques, Clermont-Ferrand, 63 ; Laboratoire de biologie médicale Palais des Pyrénées, Pau, 64 ; Centre Hospitalier, Pau, 64 ; Faculté de Médecine, Strasbourg, 67 ; C.H.R. Louis Pasteur, Colmar, 68 ; Centre Hospitalier Debrousse, Lyon, 69 ; Laboratoire de biologie médicale Marcel Mérieux, Lyon, 69 ; Université Claude Bernard, Lyon, 69 ; Centre Hospitalier, Annecy, 74 ; Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, 75 ; Hôpital Boucicaut, Paris, 75 ; Institut Fournier, Paris, 75 ; Hôpital Lariboisière, Paris, 75 ; Hôpital Notre Dame du Bon Secours, Paris, 75 ; Hôpital Necker, Paris, 75 ; Institut de Puériculture, Paris, 75 ; Hôpital Robert Debré, Paris, 75 ; Hôpital Saint-Louis, Paris, 75 ; Hôpital St Vincent de Paul, Paris, 75 ; Hôpital Trousseau, Laboratoire de Virologie, Paris, 75 ; Hôpital des Armées Val de Grâce, Paris, 75 ; Hôpital Charles Nicolle, Rouen, 76 ; Centre Hospitalier, Nemours, 77 ; Centre Hospitalier, Melun, 77 ; Laboratoire Cousin & Lautraite, Meaux, 77 ; Centre Hospitalier, Abbeville, 80 ; Hôpital Sud, Amiens, 80 ; Laboratoire de biologie médicale Caramel, Albi, 81 ; Centre Hospitalier, Albi, 81 ; Laboratoire de biologie médicale Couston-Bleuven, Albi, 81 ; SCP Laboratoire Odent-Fourcade, Gaillac, 81 ; Laboratoire de biologie médicale Orfanos, Avignon, 84 ; SCP Laboratoire Meire Aimon Meire, Châtelleraut, 86 ; Centre Hospitalier, Poitiers, 86 ; C.H.U. Dupuytren, Limoges, 87 ; Laboratoire Raby-Cheyroux, Limoges, 87 ; Laboratoire de biologie médicale Denis, Epinal, 88 ; Laboratoire Dehenry-Melin, Sens, 89 ; Hôpital Antoine Béclère, Clamart, 92 ; Hop. Inst. des Armées, Clamart, 92 ; Hôpital Américain, Neuilly sur Seine, 92 ; C.H.G. Robert Ballanger, Aulnay-Sous-Bois, 93 ; Hôpital Avicenne, Bobigny, 93 ; C.H.U. de Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, 94 ; MABM Champenois, Ivry-sur-Seine, 94 ; Hôpital Intercommunal, Créteil, 94 ; Centre Hospitalier Victor Dupouy, Argenteuil, 95 ; Laboratoire Pasteur-Cerba, St Ouen l'Aumône, 95 ; Centre Hospitalier René Dubois, Pontoise, 95 ; Hôpital Saint-Hyacinthe, Basse-Terre, 97 ; Centre Hospitalier, Pointe-à-Pitre, 97 ; Centre Hospitalier, Saint-Pierre, 97 ; Centre Hospitalier Du Lamentin, Laboratoire de biologie médicale, Lamentin, 97 ; Centre Hospitalier, Saint Denis de la Réunion, 97 ; Centre Hospitalier, St Laurent-du-Maroni, 97 ; Institut Pasteur, Nouméa, 98 ; Laboratoire de biologie médicale, Papeete, 98 ; C.H.T. de Mamao, Papeete, Tahiti, 98.