

SURVEILLANCE

RENACOO : SURVEILLANCE DE LA COQUELUCHE À L'HÔPITAL EN 1998 BILAN DE 3 ANNÉES DE SURVEILLANCE

S. Baron¹, S. Haeghebaert¹, E. Laurent¹, N. Guiso²

Et les laboratoires de bactériologie et pédiatres hospitaliers participant à RENACOO

Parmi les maladies à prévention vaccinale, la coqueluche reste l'une des plus difficiles à éliminer. La vaccination, bien appliquée en France, efficace mais pour une durée limitée, en a modifié l'épidémiologie : devenue plus rare, elle persiste chez les sujets qui y demeurent susceptibles, notamment les nourrissons non encore vaccinés et les adolescents et adultes ayant perdu leur immunité en l'absence de rappels vaccinaux ou naturels. A défaut d'élimination, le principal objectif de la lutte contre la coqueluche est d'en réduire l'incidence chez les nourrissons car ils font les formes les plus sévères, entraînant l'hospitalisation et encore parfois le décès. En raison de l'absence de protection par les anticorps maternels transmis, cet objectif ne peut être atteint qu'en renforçant le contrôle de la maladie dans la population au contact des jeunes enfants. C'est pour cette raison, qu'en 1998, un rappel a été introduit à 11 ans dans le calendrier vaccinal français dans le but de prolonger l'immunité, pour une durée encore actuellement impossible à prévoir et difficile à mesurer en l'absence de marqueur sérologique de protection. La surveillance épidémiologique est donc un élément majeur d'évaluation de la politique vaccinale.

La coqueluche ne fait plus partie, depuis 1986, de la liste des maladies à déclaration obligatoire. Un réseau « sentinelle » hospitalier pédiatrique (RENACOO) a été mis en place depuis avril 1996, suite aux résultats d'une 1^{re} enquête réalisée en 1993-94, ayant montré que cet outil de surveillance était adapté à la fois à cette nouvelle situation épidémiologique et aux conditions du diagnostic en France(1). En effet, bien qu'elle se soit améliorée, la confirmation microbiologique de la coqueluche reste difficile, toujours essentiellement pratiquée dans les laboratoires hospitaliers. Les résultats de la 3^e année de surveillance sont présentés et comparés à ceux des années précédentes.

OBJECTIFS ET MODALITÉS DU SYSTÈME DE SURVEILLANCE

Objectifs

Ce réseau a pour objectif de permettre la description des caractéristiques épidémiologiques des coqueluches de l'enfant, vues à l'hôpital.

Définition de cas

coqueluche clinique : toux ≥ 21 jours avec quintes, évocatrices de coqueluche (reprise inspiratoire difficile ou chant du coq ou apnées ou accès de cyanose ou vomissements après les quintes ou hyperlymphocytose).

coqueluche confirmée au laboratoire : toux avec quintes évocatrices ≥ 8 j **et** une preuve de l'infection :

- isolement de *Bordetella* après culture de l'aspiration nasopharyngée,
- ou identification de *Bordetella* par PCR sur l'aspiration nasopharyngée,
- ou ascension ou baisse des anticorps anti-PTX (pertussis toxine) sur 2 sérum prélevés à 1 mois d'intervalle en l'absence de vaccination récente (≤ 6 mois),

coqueluche confirmée épidémiologiquement : toux avec quintes évocatrices ≥ 8 j **et** contact avec un cas confirmé au laboratoire.

Fonctionnement du réseau

Un réseau stable de 42 hôpitaux volontaires, répartis sur les 22 régions de France métropolitaine surveille depuis 3 ans (fig. 1), avec recueil de l'information à 2 niveaux :

- auprès des pédiatres hospitaliers qui notifient à l'aide d'une fiche leurs cas, au fur et à mesure, qu'ils sont hospitalisés ou vus en consultation.
- auprès des laboratoires hospitaliers qui notifient trimestriellement les demandes de culture (et/ou PCR) sur les aspirations nasopharyngées et leurs résultats. Les souches recueillies doivent être adressées au CNR des *Bordetella* pour un

Figure 1. Distribution géographique des hôpitaux, RENACOO 1998.



suivi à la fois phénotypique et génotypique : détection des toxines et adhésines exprimées par les isolats et comparaison avec celles exprimées par les souches vaccinales et analyse au niveau génomique par électrophorèse en champ pulsé (ECP).

Les cas de coqueluche et les demandes de diagnostic sont notifiés à l'Institut de Veille Sanitaire chargé de la coordination du réseau de surveillance.

En 1998, le taux moyen de participation trimestriel des couples (clinicien **et** bactériologiste) était élevé (90%), et le taux de participation trimestriel d'au moins 1 des 2 participants était supérieur à 98%. Cette participation continue et stable depuis la mise en place du réseau, permet une analyse des tendances.

Le réseau, actif en 1998, reposait sur 16 centres hospitaliers ou hôpitaux généraux (CH) et 27 centres hospitaliers régionaux ou universitaires (CHR), dont 6 établissements de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (fig.1). En 1998, un nouvel hôpital a été inclus dans le réseau, l'hôpital d'Aix en Provence, afin d'améliorer la représentation du Sud de la France.

Les hôpitaux du réseau représentaient 274 % de l'hospitalisation pédiatrique publique en France (en hospitalisation complète, d'après les données de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) de 1997).

Estimation au niveau national

A partir du nombre N de cas hospitalisés dans le réseau, une extrapolation nationale du nombre de coqueluches hospitalisées est proposée en multipliant N par l'inverse du taux d'exhaustivité « t » du réseau (t = nombre total d'admissions en pédiatrie dans le réseau / nombre total d'admissions en pédiatrie dans l'ensemble des hôpitaux publics français). L'intervalle de confiance à 95% de l'extrapolation est calculé par approximation normale de la Loi de Poisson [$IC = 1 / t (N \pm 1,96 \sqrt{N})$].

1. InVS : Institut de Veille Sanitaire, Département des Maladies Infectieuses, Saint-Maurice.

2. CNR : Centre National de Référence des *Bordetella*, Institut Pasteur, Paris.

Délai de notification

Le délai moyen de déclaration des cas par les pédiatres à l'InVS était de 4^{1/2} mois (médiane 3 mois), significativement plus élevé que les années précédentes (moyenne 3 mois, médiane 2 mois).

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

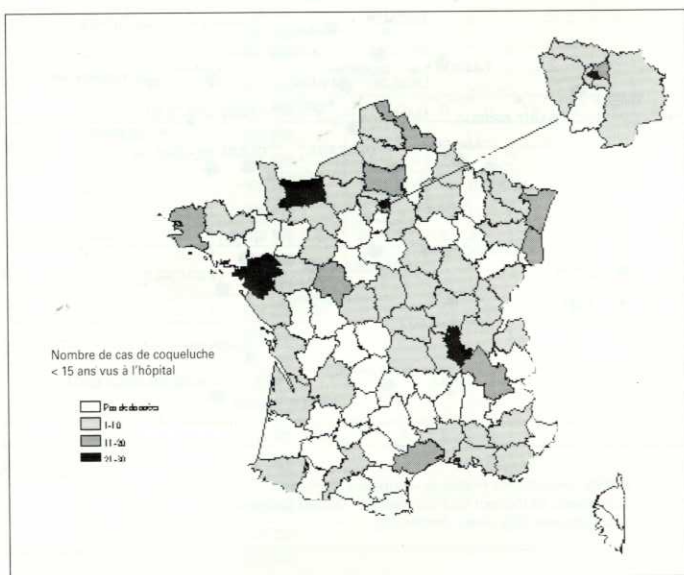
Nombre de déclarations et de cas (Tab. 1 et Fig. 2)

En 1998, 270 cas de coqueluche, vus dans les hôpitaux du réseau et documentés par une fiche ont été retenus pour l'analyse. Par rapport aux 2 années précédentes, une diminution importante du nombre absolu de cas et une diminution significative ($p < 10^{-3}$) de la proportion de cas réels parmi les cas suspects (ayant bénéficié d'une demande diagnostique au laboratoire) ont été observées en 1998 (tableau 1). La répartition, selon la définition de cas, en cas cliniques (86 cas = 32 %), cas confirmés au laboratoire (170 cas = 63 %) et cas confirmés épidémiologiquement (14 cas = 5 %) est, en revanche, restée identique à celle observée durant les deux premières années de surveillance. La stabilité des critères diagnostiques et de la proportion de cas documentés par une fiche, associée au maintien, à un niveau comparable, du nombre de cas suspects (attesté par l'activité des laboratoires), indiquent que cette diminution de l'incidence des cas de coqueluche, vus à l'hôpital en 1998, était bien réelle et non liée à une diminution de l'activité de surveillance.

Tableau 1. Déclaration des coqueluches dans le réseau RENACOQ selon l'année, 01.04.96-31.12.98

	1996 (3 trimestres)		1997		1998		P
	N	%	N	%	N	%	
Suspensions	1000	100	1963	100	1366	100	
Cas	347	35	648	33	297	22	$< 10^{-3}$
Cas documentés	339	100	588	100	270	100	
Cas confirmés au labo	224	66	387	66	170	63	
Cas confirmés épidémiolo	16	5	32	5	14	5	NS
Cas cliniques	99	29	169	29	86	32	

Figure 2. Répartition départementale du nombre total de cas de coqueluche recensés par le réseau RENACOQ, France, 01/01/98-31/12/98



Nombre d'hospitalisations et extrapolation nationale

A partir des 209 cas hospitalisés en 1998 dans les 43 hôpitaux du réseau, on peut, par extrapolation, estimer à 763 (IC 95 % : 660-870), le nombre de coqueluches de l'enfant, hospitalisées en France. Ce chiffre, très proche de celui de l'estimation obtenue en 1993-94 (750) était 2 fois moins élevé que celui de l'estimation en 1997 (1570).

De même, en raisonnant uniquement sur les 21 établissements ayant participé à l'enquête de 1993-94 et à la surveillance depuis 1996, le nombre de nourrissons hospitalisés de moins de 3 mois ($n = 66$) et de moins de 1 an ($n = 118$) était revenu, en 1998, au même niveau qu'en 1993 (respectivement $n = 65$ et $n = 124$).

Description microbiologique (Tab. 2)

Parmi les 270 cas, 170 (63 %) ont été confirmés au laboratoire par un ou plusieurs examens : 23 % (63/270) par culture, 43 % par PCR (116/270) et 16 % (44/270) par sérologie.

• La culture était positive pour *Bordetella* dans 33 % des cas prélevés (63/192) et trente deux isolats ont été confirmés par le CNR (seul un isolat sur deux a été transmis). La prescription de la culture reste stable et élevée (> 86 % des suspicions) et son taux de positivité parmi les cas du réseau également stable sur les 3 années.

Par ailleurs, 5 laboratoires du réseau, CHU de Caen, Nantes, Lille, Strasbourg et Lyon, sont des pôles de référence départementaux ou régionaux, pour le diagnostic biologique de la coqueluche. Des prélèvements leur sont transmis, principalement par des hôpitaux périphériques. Rarement documentés sur le plan clinique et vaccinal, ces cas n'entrent pas dans l'analyse de RENACOQ. Bien que cette dynamique de régionalisation du diagnostic microbiologique

Tableau 2. Diagnostic microbiologique des cas du réseau RENACOQ, 01.04.96 - 31.12.98

	1996 (3T)		1997		1998		p
	Examens réalisés	Taux d'examens positifs	Examens réalisés	Taux d'examens positifs	Examens réalisés	Taux d'examens positifs	
Culture	254	34 %	471	36 %	192	33 %	NS
PCR	172	90 %	307	86 %	146	79 %	0,03
Sérologie*	74	59 %	118	55 %	64	69 %	NS

* 2 sérologies espacées d'au moins 1 mois : en 1996-97, une séroconversion était définie par une ascension du taux d'anticorps anti-PTX en l'absence d'une vaccination récente, depuis 1998 une séroconversion est définie par une ascension ou une baisse du taux d'anticorps anti-PTX en l'absence d'une vaccination récente.

de la coqueluche soit encore limitée, elle permet de recueillir des souches sur un plus grand nombre de départements que ceux actuellement couverts et prépare un élargissement de la surveillance pour le futur.

En 1998, 45 souches de *Bordetella* isolées dans les laboratoires du réseau RENACOQ (32 souches du réseau et 13 souches « hors réseau ») ont été transmises au CNR. Il s'agissait de *Bordetella pertussis* dans 98 % des isolats et *Bordetella parapertussis* dans 2 % des cas.

Tous les isolats, reçus en 1998 au CNR, exprimaient toxines (toxine de pertussis, adényl cyclase-hémolysine) et adhésines (hémagglutinine filamenteuse, fimbriae, pertactine). Les isolats, collectés depuis 1990, peuvent être classés en différents types. Certains sont semblables aux souches vaccinales ou aux isolats circulant avant l'introduction de la vaccination, mais d'autres (la majorité actuellement) sont un peu différents. Les séquences des gènes codant la toxine de pertussis et la pertactine (1 ou 2 de ces antigènes sont inclus dans les vaccins acellulaires) des isolats actuels sont différentes de celles des gènes portés par les souches vaccinales [2]. Cette différence est aussi observée dans d'autres pays européens. Cette différence ne semble pas augmenter le nombre d'échecs vaccinaux (voir paragraphe suivant) en France. Cependant, il est très important de continuer l'analyse des isolats circulant et donc l'isolement de *B. pertussis*. En effet, la surveillance du polymorphisme de *B. pertussis* est nécessaire dans le contexte actuel de l'utilisation des vaccins acellulaires, composés d'un nombre limité d'antigènes (1 à 5), et susceptibles d'induire plus rapidement des résistances

• La PCR était positive dans 79 % des cas prélevés (116/146) et dans 95 % des cas confirmés par culture (36 sur 38 enfants ayant eu les 2 examens). Sur les 3 années, les demandes de PCR ont augmenté (de 33 % des suspicions en 1996 à 51 % en 1998) mais le taux de positivité parmi les cas a légèrement diminué.

• Enfin, en 1998, on notait parmi les 64 cas pour lesquels 2 sérologies avaient été prélevées, 41 fois une ascension du taux des anticorps anti-PTX (64 %) et 2 fois une baisse du taux des anticorps anti-PTX (3 %) chez d'anciens vaccinés.

Répartition mensuelle

La distribution mensuelle des cas déclarés en 1998 était caractérisée par les 2/3 des cas survenus durant le premier semestre de l'année. Cette répartition inhabituelle observée (pic estival habituel) correspondait probablement à la « queue » de l'épidémie observée en 1997.

Répartition par âge et par sexe

Parmi les 270 cas recensés, 205 (76 %) étaient âgés de moins de 1 an et 108 (40 %) de moins de 3 mois (Fig. 3). Par rapport à la première enquête 93-94 (1) et aux années 96-97, la proportion des nourrissons de moins de 1 an a significativement augmenté (Tab. 3). La même tendance est retrouvée au niveau

Figure 3. Distribution par âge des cas du réseau RENACOQ, 01/01/98 - 31/12/98

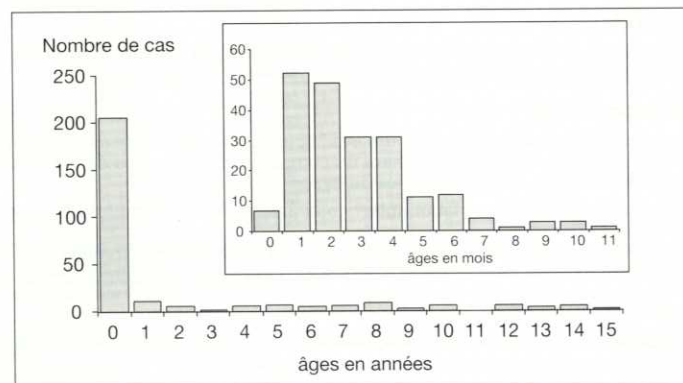


Tableau 3. Principales caractéristiques épidémiologiques des cas du réseau RENACOQ, selon l'année de surveillance (1996-1998) comparaison avec la première enquête hospitalière (1993-94)

	1993-94	1996 (3T)	1997	1998	p
Cas documentés	316	339	588	270	
% Nourrissons < 3 mois	31 %	32 %	33 %	40 %	NS
% Nourrissons < 1 an	65 %	62 %	66 %	76 %	0,002
% Hospitalisations	66 %	72 %	77 %	79 %	0,004
Décès	1	2	5	1	
Nbre de contaminateurs	125	177	264	118	
% Contamination/Parent	34 %	36 %	42 %	48 %	
% Contamination/Fratrie	46 %	34 %	36 %	26 %	0,03

de l'activité diagnostique des laboratoires. En 1998, la coqueluche était plus souvent suspectée qu'auparavant chez les nourrissons de < 1 an. Le sexe ratio H/F des cas était de 1 en 1998.

Description clinique

Une toux de plus de 21 jours était notée dans 91 % des cas (210 sur 231 observations renseignées). Les autres symptômes notifiés étaient : reprise inspiratoire difficile (70 %), chant du coq (31 %), vomissements après les quintes (62 %), épisodes de cyanose (56 %), apnées (23 %), et hyperlymphocytose > 10 000/mm³ (54 %).

209 hospitalisations (79 %) ont été rapportées (parmi 263 observations renseignées) dont 14 % (30 cas) en réanimation et 10 enfants (5 %) ayant nécessité une assistance ventilatoire. Depuis 1993, le taux global d'hospitalisation augmente en raison de l'augmentation de la proportion de nourrissons, mais le taux d'hospitalisation chez les moins de 6 mois reste stable et très élevé (94 %). Le taux d'hospitalisation en réanimation reste également stable.

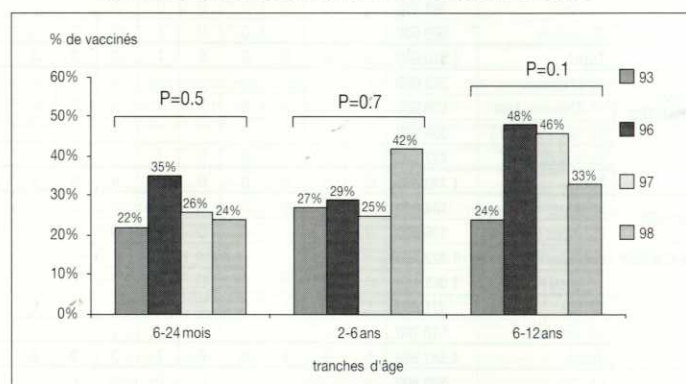
Un décès, survenu chez un nourrisson âgé de 51/2 mois, a été rapporté. L'enfant présentait un tableau clinique typique et la coqueluche a été confirmée par PCR. L'enfant n'avait reçu aucune injection vaccinale contre la coqueluche en raison de bronchites répétées.

Statut vaccinal

Parmi les 243 cas documentés (par visée du carnet de santé dans 93 % des cas), 19 (8 %) avaient reçu une vaccination complète avec au moins 4 injections. 159 (65 %) n'avaient reçu aucune injection vaccinale, mais parmi eux 97 (40 % des cas totaux) étaient trop jeunes (< 3 mois) pour être vaccinés. 66 % des enfants qui auraient pu être vaccinés (≥ 6 mois) n'étaient pas à jour dans leur calendrier vaccinal (≥ 3 doses pour les 6-24 mois, ≥ 4 doses pour les > 2 ans). Quinze fois le motif de la non-vaccination ou du retard était connu : 4 contre-indications (2 pour mauvaise tolérance, 2 pour troubles neurologiques), 9 retards (infections respiratoires récurrentes chez des nourrissons de < 6 mois) ; dans 2 cas, la rupture de stock de vaccins était prétextée.

Depuis 1993, les proportions par tranche d'âge de sujets non vaccinés et de sujets à jour dans leur calendrier vaccinal ne se sont pas significativement modifiées au fil des années (Fig. 4).

Figure 4. Pourcentage d'enfants ayant reçu une vaccination complète (≥ 3 doses pour les 6-24 mois, ≥ 4 doses pour les > 2 ans), parmi les cas de coqueluche, selon l'année, RENACOC.



L'augmentation, notée en 1998, de la proportion des enfants correctement vaccinés entre 2 et 6 ans n'est pas significative compte tenu des petits effectifs. Ces chiffres, mis en parallèle avec la couverture vaccinale élevée en France, restent toujours compatibles avec une excellente efficacité vaccinale.

Cas groupés

En 1998, d'autres cas ont été retrouvés dans l'entourage de 57 % des cas notifiés. La contamination était principalement intra-familiale : un des parents (48%) ou un membre de la fratrie (26 %), et plus rarement en dehors du foyer : famille élargie ou amis (16 %), école (5 %), lieu de garde (4 %). Au fil des années, on note, au sein des familles, une augmentation de la contamination par un parent au détriment de la contamination par la fratrie (tableau 3). L'âge moyen du contaminé (21 ans, médiane 24 ans), légèrement plus élevé en 1998, n'est pas significativement différent des années précédentes (18 ans, médiane 12 ans).

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Les données recueillies par RENACOC ces 3 dernières années permettent un suivi des tendances épidémiologiques mais fournissent des chiffres qui ne peuvent être que sous-estimés ; d'une part, l'utilisation d'une définition de cas très spécifique (durée de la toux > 21 jours) conduit à exclure des cas, notamment ceux qui sont non confirmés au laboratoire et perdus de vue, d'autre part la participation au sein du réseau basée sur le volontariat est élevée mais n'est pas de 100 %. Il est probablement excessif de redresser les données en fonction de la participation, dans la mesure où la non participation semble

souvent liée à l'absence de cas. En 1997, la confrontation des données de RENACOC et du PMSI était en faveur d'une sous-estimation du nombre de cas recensés dans RENACOC, mais il n'a pas été possible de la chiffrer précisément en l'absence de définition de cas commune entre les 2 systèmes (données INVS non publiées).

Après le pic épidémique observé en 1997 [3], on a observé, en 1998, une diminution du nombre de cas de coqueluche vus dans les services de pédiatrie, tout en constatant une augmentation de la proportion des cas chez les jeunes nourrissons. Le suivi parallèle de l'activité des laboratoires et des déclarations des pédiatres confirmait ces tendances et le maintien des habitudes de diagnostic et de déclaration. Le rajeunissement des cas était associé à une augmentation de la proportion des hospitalisations et de la contamination intra-familiale par les parents.

Les données observées sont tout à fait cohérentes avec :

– L'épidémiologie cyclique de la maladie (tous les 3-4 ans) : une poussée épidémique a également été observée dans d'autres pays d'Europe en 1996-97 : Danemark, Pays Bas, Royaume Uni.

– L'augmentation de 10 % de la couverture vaccinale 4 doses (CV) en France au cours des 10 dernières années (1987 : 78 %, 1997 : 89 %) et sur l'ensemble des départements (en 1997, la CV départementale la plus basse est à 75 %) (données DRESS) qui a permis d'améliorer le contrôle de la maladie chez les enfants en âge d'être protégés par la vaccination.

– Le rôle croissant des adultes dans la transmission de la maladie (4) : dans la plupart des pays ayant mis en place une vaccination généralisée pendant l'enfance, le meilleur contrôle de la maladie s'est accompagné d'un déplacement de l'âge des cas vers l'âge adulte [5] avec persistance de la maladie chez les nourrissons non vaccinés.

Cette nouvelle caractéristique épidémiologique justifie le développement progressif de politiques de rappel(s) dans l'ensemble des pays européens. Les rappels vaccinaux chez l'adolescent ont été rendus possibles grâce aux vaccins acellulaires mieux tolérés et combinés aux autres antigènes du calendrier vaccinal. La France est actuellement le 1er pays qui pratique un rappel chez les adolescents [5,6]. RENACOC permet d'en mesurer l'impact, indirectement par l'effet sur la morbidité par coqueluche des nourrissons, et plus directement par le suivi de sa transmission. Le rôle décroissant des enfants dans la contamination des nourrissons conforte la politique vaccinale choisie, et le choix d'un rappel à l'adolescence dont il faut améliorer et suivre la mise en œuvre.

RÉFÉRENCES

- [1] Baron S, N'Jamkepo E, Grimprel E et coll. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; 17 : 412-8.
- [2] Boursaux-Eude C, Thiberge S, Carletti G, Guiso N. Vaccine 1999. Intranasal murine model of Bordetella pertussis infection II : antigenic variation and protection induced by a tricomponent acellular vaccine. 17 : 2651-60.
- [3] Baron S, Haeghebaert S, Guiso N et coll. Renacoc : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 1997. *BEH* 1998 ; 50 : 215-7.
- [4] Grimprel E, Baron S, Lévy-Bruhl D et coll. Influence of vaccination coverage level on pertussis transmission in France. *Lancet* 1999 ; 354 : 1699-700.
- [5] Therre H, Baron S. Vaccination contre la coqueluche en Europe, l'état des lieux fin 1999. *Eurosurveillance* 2000 ; 5 : 6-10.
- [6] Calendrier vaccinal 1999. *BEH* 1999 ; 22 : 87-9.

Le réseau RENACOC regroupe les laboratoires et services de pédiatrie des hôpitaux suivants :

Centre Hospitalier de Dunkerque ; Centre Hospitalier Régional de Lille, hôpital Calmette ; Centre Hospitalier Régional d'Amiens, hôpital Nord ; Centre Hospitalier de Compiègne ; Centre Hospitalier de Fécamp ; Centre Hospitalier Régional de Rouen, hôpital C. Nicolle ; Centre Hospitalier de Lisieux ; Centre Hospitalier Régional de Caen ; Centre Hospitalier de Saint-Brieuc ; Centre Hospitalier Régional de Brest, hôpital Morvan ; Centre Hospitalier Régional de Nantes, hôpital Mères-Enfants ; Centre Hospitalier Régional d'Angers ; Centre Hospitalier de Cholet ; Centre Hospitalier du Mans ; Centre Hospitalier Régional d'Orléans ; Centre Hospitalier Régional de Tours, hôpital Clocheville ; Centre Hospitalier de La Rochelle ; Centre Hospitalier Régional de Bordeaux, hôpital Pellegrin ; Centre Hospitalier de Pau ; Centre Hospitalier Régional de Toulouse, hôpital Purpan ; Centre Hospitalier Régional de Montpellier, hôpital A. de Villeneuve ; Centre Hospitalier Régional de Marseille, hôpital Nord ; Centre Hospitalier d'Avignon ; Centre Hospitalier Général d'Aix en Provence, Centre Hospitalier Régional de Clermont-Ferrand, hôpital Hôtel-Dieu ; Centre Hospitalier Régional de Limoges, hôpital Dupuytren ; Centre Hospitalier Régional de Lyon, hôpital E. Herriot ; Centre Hospitalier Régional de Grenoble ; Centre Hospitalier de Nevers ; Centre Hospitalier Régional de Dijon ; Centre Hospitalier Régional de Besançon ; Hôpitaux Civils de Colmar, Clinique Médico-chirurgicale Le Parc ; Centre Hospitalier Régional de Strasbourg, hôpital Hautepierre ; Centre Hospitalier de Neufchâteau ; Centre Hospitalier Régional de Nancy ; Centre Hospitalier de Charleville-Mézières ; Hôpital Intercommunal de Crétel ; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris : hôpital R. Debré, hôpital A. Trousseau, hôpital Necker-Enfant Malades, hôpital St Vincent de Paul, hôpital Jean Verdier à Bondy, hôpital Louis Mourier à Colombes.

Remerciements au Pr GRIMPREL pour la relecture critique du document.