



## Détection d'un agrégat spatio-temporel d'anomalies réductionnelles des membres chez des enfants nés dans l'Ain entre 2009 et 2014

---

# Table des matières

---

<b>Détection d'un agrégat spatio-temporel d'anomalies réductionnelles des membres chez des enfants nés dans l'Ain entre 2009 et 2014</b> .....	1
Une alerte locale.....	3
Le signalement d'un médecin de l'Ain .....	3
Signalement similaire en Pays de Loire .....	3
Les anomalies déficitaires de membres.....	4
Rappels embryologiques et épidémiologiques : .....	4
Les étapes d'investigations préliminaires.....	8
<b>1. Définition d'un cas et critères d'inclusion:</b> .....	8
<b>2. Recherche active de cas :</b> .....	8
<b>3. Entretiens téléphoniques :</b> .....	9
<b>4. Investigations environnementales préliminaires:</b> .....	10
<b>5. Prises de contact :</b> .....	10
Les tests statistiques.....	10
Un agrégat spatio-temporel, qu'est-ce que c'est ?.....	10
Utilisation de SaTScan pour l'identification des clusters .....	10
Résultats .....	12
Le cluster de l'Ain .....	12
Discussion .....	12
Conclusion.....	13
Références bibliographiques .....	15

# Une alerte locale

---

## Le signalement d'un médecin de l'Ain

En décembre 2010, le registre Remera est contacté par la CIRE (cellule inter-régionale d'épidémiologie) Rhône-Alpes à la suite du signalement, effectué par un médecin généraliste de l'Ain, de deux naissances distinctes d'enfants porteurs d'une agénésie transverse du membre supérieur. Les mères de ces enfants sont ses patientes, elles résident à proximité l'une de l'autre et ne se connaissent pas. Le médecin explique que l'une de ses patientes est d'autant plus inquiète que l'une de ses connaissances (qui ne fait pas partie de la patientèle du médecin), aurait aussi accouché dans l'Ain, d'un enfant porteur de la même malformation.

L'InVS (Institut de Veille Sanitaire) est informé de ce signalement et son appui est sollicité. A cette époque, le registre Remera, ne couvre pas le département de l'Ain et se trouve confronté à de grandes difficultés financières. Aucune suite n'est donnée à cette alerte.

Une collaboration démarre toutefois entre Remera et l'ARS (Agence Régionale de Santé, Dr Odile Boutou), dans le but de recenser les cas et ainsi, de s'assurer que l'alerte est fondée. Les conclusions de ce travail préliminaire vont dans le sens d'une poursuite des investigations. Mais faute d'écho de la part des autorités sanitaires, les recherches sont interrompues.

## Signalement similaire en Pays de Loire

En mai 2014, lors d'une rencontre inter-registres de malformations, l'InVS informe les directeurs de registres, de l'existence d'un probable cluster (ou agrégat) d'agénésies du membre supérieur en Pays de Loire. Cet agrégat, signalé par la Cire du Pays de Loire, présente des similitudes avec celui déclaré en 2011 dans l'Ain. Cette information va forcer la conviction de l'équipe Remera à pousser plus avant les recherches concernant les agénésies du membre supérieur dans ce département et alentour.

Tout d'abord, la Cire Pays de Loire est contactée. Cette région ne dispose pas de registre de malformations, aussi la Cire n'a-t-elle pas la possibilité de recenser tous les cas :

### EXTRAIT DU RAPPORT D'ACTIVITE CIRE PAYS DE LOIRE 2013

« Au cours du mois de février 2013, un médecin rééducateur a signalé à la Cire la possibilité d'un agrégat spatio-temporel de malformations congénitales chez des enfants scolarisés en école maternelle dans une commune de Loire-Atlantique. Deux enfants étaient âgés de 5 ans. Le troisième enfant était scolarisé dans une classe inférieure. Deux cas sur trois ont été investigués par téléphone sur la base d'un questionnaire utilisé par le Registre des Malformations en Rhône-Alpes. Après avis auprès du service de génétique du CHU de Nantes, ces deux cas ont été confirmés comme étant des défauts transverses terminaux isolés. Le troisième cas n'a pas pu être investigué. Il n'existe pas de Registre de Malformations au niveau de la région Pays de la Loire ou du département de Loire-Atlantique. Le nombre insuffisant de cas validés et l'absence de Registre n'ont pas permis de pousser plus avant l'enquête épidémiologique. »

Il arrive fréquemment que des cas groupés de malformations soient observés par les registres, ou signalés par des praticiens, voire des parents. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une coïncidence : le rapport « nombre de cas observés/ nombre de cas attendus » montre qu'il n'y a pas véritablement d'excès de cas, mais leur localisation géographique et leur période de survenue, par hasard groupées, donnent une impression d'excès.



**Etiologies :** Lorsque l'anomalie est bilatérale ou associée à d'autres anomalies malformatives, squelettiques ou non, ou lorsqu'elle revêt un caractère familial, il s'agit alors d'une anomalie de développement intrinsèque des membres. Le plus souvent, elle est associée à des anomalies chromosomiques ou géniques.

En revanche, lorsque le déficit est unilatéral et isolé, on évoque une étiologie sporadique (accident vasculaire précoce au cours du développement) qui peut être liée à :

- Des contraintes physiques sur le développement :
  - brides amniotiques (avec hypothèse étiologique sous-jacente, comme un phénomène infectieux – ex : varicelle-),
  - Choriocentèse (pour que cette étiologie soit retenue, il faut que la biopsie de trophoblaste ait été pratiquée trop précocement, avant la 10ème semaine).
- Une hypotension (malaises maternels avec PC), une hyperthermie maternelle (induisant un phénomène de disruption ?), une anémie maternelle (Fanconi) ;
- Une substance tératogène : Thalidomide, Misoprostol, Isotrétinoïne Acide valproïque, Hydantoïnes, Fongicides (y compris produits vétérinaires-antiparasites) ? Pesticides ? Psychotropes ? Ethylène glycol ? Cocaïne.

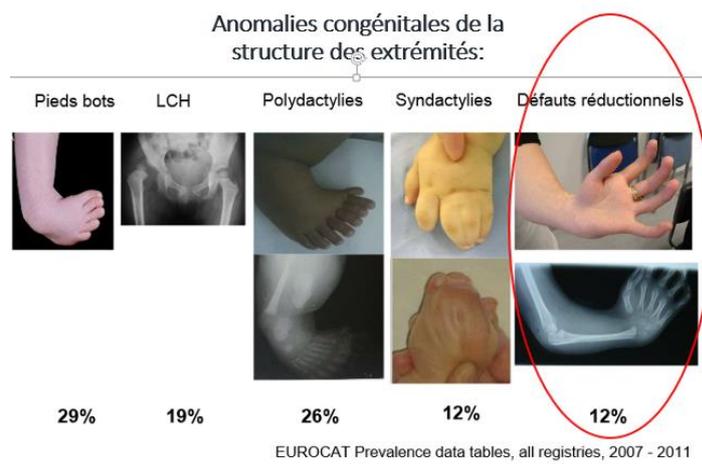
A noter :

Le risque de malformation lié à une substance tératogène concerne principalement les mères.

Si l'anomalie observée sur un membre est liée à un tératogène, il faut rechercher une exposition qui serait survenue entre la 3ème et la 10ème semaine de grossesse.

Les pères pourraient potentiellement être concernés en cas d'exposition à un agent mutagène dans les 75 jours précédant la conception.

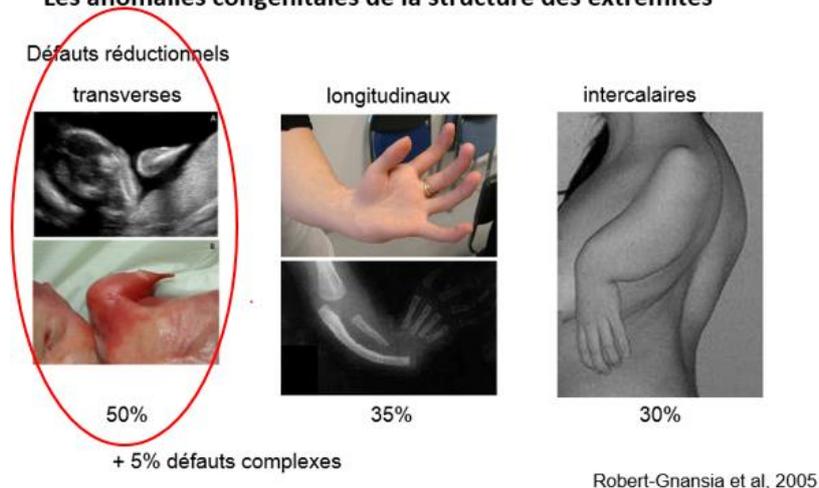
**Epidémiologie :** Les défauts réductionnels des membres représentent environ 12% des anomalies congénitales de la structure des extrémités (figure 2). Parmi ces défauts réductionnels, on retrouve environ 50% d'agénésies transverses, le reste des anomalies réductionnelles étant constitué par les défauts réductionnels longitudinaux et intercalaires, dont la prévalence<sup>1</sup> varie selon les séries étudiées (figure 3).



**Figure 2 :** Les défauts réductionnels –ou anomalies déficitaires- représentent 12% des malformations de la structure des extrémités. Source diapo, K.Dieterich (Grenoble).

<sup>11</sup> Pour les malformations, le terme de prévalence a été préféré à celui d'incidence, bien qu'il renvoie au nombre de nouveaux cas par an : l'incidence correspondrait au nombre de nouveaux cas rapporté à la population exposée au risque (de malformations), c'est-à-dire à toutes les conceptions. Or ce nombre est inconnu, de nombreuses fausses couches spontanées passant inaperçues ou n'étant pas recensées.

## Les anomalies congénitales de la structure des extrémités



**Figure 3** : les anomalies réductionnelles transverses représentent la moitié des défauts réductionnels de membres. Source K. Dieterich.

En France, la prévalence des anomalies réductionnelles de membres, toutes confondues (transverses, intercalaires et longitudinales, des membres inférieurs et supérieurs, associées ou non à d'autres malformations), varie de 4,9 à 11,1 pour 10 000 naissances, selon les régions où elles sont recensées par les registres (figure 4).

Registre	Période	Population	Nés vivants	Morts-nés (hors IMG)	IMG*	Total	Prévalence totale /10 000 naissances (95% IC)
Auvergne	2007 - 2011	69 242	29	1	28	58	8,4 (6,4 - 10,8)
Antilles	2009 - 2011	32 376	7	0	9	16	4,9 (2,8 - 8,0)
Réunion	2007 - 2011	73 240	31	0	13	44	6,0 (4,4 - 8,1)
Paris	2007 - 2011	133 860	50	3	40	93	7,0 (5,6 - 8,5)
Alsace	2007 - 2011	110 651	37	1	19	57	5,2 (3,9 - 6,7)
Rhône-Alpes	2007 - 2011	294 316	104	14	143	261	8,9 (7,8 - 10,0)
Bretagne	2011	36 763	25	1	15	41	11,1 (8,0 - 15,1)

**Figure 4** : Anomalies réductionnelles de membres (supérieur et inférieur) en France, toutes confondues. Sources : registres des malformations et InVS.

Si l'on ne considère que les anomalies réductionnelles transverses isolées du membre supérieur, la prévalence varie entre **1,2 et 1,9 pour 10 000 naissances** en Rhône Alpes (données REMERA)

Pour l'Europe, il n'est pas possible de disposer de données précises sur les agénésies transverses isolées du membre supérieur. Les données publiées par Eurocat<sup>2</sup> ne distinguent pas les réductions de membres (transverses ou non, associées ou non à d'autres malformations, syndromiques ou associées à des anomalies chromosomiques). On constate par ailleurs des écarts importants dans les prévalences mises en ligne par Eurocat, qui varient selon les registres, rendant les données inexploitable en l'état. Ces différences peuvent s'expliquer par des variations de performances des systèmes de santé, des qualités de diagnostic, de codage et de collecte d'information.

Ainsi, Eurocat donne une prévalence pour les réductions du membre supérieur, toutes confondues, de 3,64 pour 10 000 naissances (figure 5). Si l'on considère que les agénésies transverses représentent au maximum 50% de l'ensemble des anomalies réductionnelles de membres, on peut alors estimer leur prévalence spécifique autour de 1,8 pour 10 000 naissances.

	2008	2009	2010	2011	2012	Totals
<b>Total (All Registries)</b>						
Total Cases	644	633	568	402	248	2495
Live Births	499	491	439	275	180	1864
Fetal Deaths	23	16	6	15	10	70
Terminations	122	126	123	112	78	561
Population	1679544	1680213	1664247	1107336	717993	6849333
Prevalence	3.83	3.77	3.41	3.63	3.45	3.64
Total Cases exc. chromosomal	597	590	539	388	219	2313
Prevalence exc. chromosomal	3.55	3.51	3.24	3.32	3.05	3.38

**Figure 5** : Anomalies congénitales réductionnelles des membres supérieurs en Europe, **toutes confondues**. Sources : registres des malformations et Eurocat.

Cette estimation semble cohérente avec les données de Remera et avec la littérature : les seules données publiées concernant la prévalence de l'agénésie transverse isolée du membre supérieur sont celles des Pays Bas, où cette prévalence a été mesurée pendant 30 ans dans le nord du pays. On retrouve là encore un taux qui avoisine 1,8 pour 10 000 naissances (figure 6).

**Table 1 Total birth prevalence per type of congenital limb defects for the period 1981–2010 in the northern Netherlands**

CLD	Isolated CLD, n	Multiple congenital anomalies, n	CLD is part of a recognised condition, n	Total, n	Prevalence per 10,000
Reduction defects	180	42	120	342	6.9
Upper limb	128	28	94	250	5.0
Transverse	89 = 1,79/10000	17	39	145	2.9

**Figure 6** : Anomalies congénitales réductionnelles des membres supérieurs en Hollande. Sources : Vasluiu et al. BMC Musculoskeletal Disorders 2013, 14:323

<sup>2</sup> Consortium de registres qui collige les données des registres de malformations, européens et hors CE. Sa nouvelle dénomination est JRC Eurocat (janvier 2015).

# Les étapes d'investigations préliminaires

---

La première étape de l'investigation de ce probable cluster a consisté à définir un cas, c'est-à-dire à identifier le type de malformations à prendre en compte puis à déterminer la zone géographique et la période de référence permettant d'inclure ce cas dans l'étude.

Les agénésies signalées concernaient toutes le membre supérieur et étaient toutes de nature transverse. Il a cependant été décidé de rechercher tout d'abord tous les enfants nés depuis 2006, porteurs d'une agénésie (transverse ou non) du membre (supérieur ou inférieur), dont la mère résidait dans l'Ain pendant sa grossesse.

La recherche a donc également porté sur les naissances survenues hors du département de l'Ain (Rhône, Isère, Loire) de mères résidant dans l'Ain pendant cette période.

A la suite d'une rencontre avec les épidémiologistes de la CIRE Rhône Alpes et ARS, la définition d'un cas s'est affinée :

## *1. Définition d'un cas et critères d'inclusion:*

Un cas correspond à un enfant né, vivant ou non, entre 2009 et 2014, porteur d'une réduction du membre supérieur de type transverse isolée, c'est-à-dire sans lien avec une anomalie chromosomique et dont la mère résidait dans le département de l'Ain au moment de la grossesse (Conception et 1er trimestre). L'accouchement peut avoir eu lieu dans l'un des 4 départements surveillés par le registre (tous limitrophes de l'Ain).

## *2. Recherche active de cas :*

Les données issues de la base Remera ont été utilisées mais comme le registre ne surveillait pas l'Ain entre 2006 et 2011, une recherche active auprès des maternités et services de pédiatrie et de réadaptation pédiatrique en Rhône Alpes a été effectuée. Plus particulièrement, les enfants porteurs de ce type d'anomalie étant fréquemment référés vers le centre l'Escale, à Lyon (Centre de compétence pour les malformations de membres), une recherche active de cas y a aussi été réalisée.

Cette recherche a été doublée d'une vérification auprès des départements d'information médicale (DIM) des structures hospitalières de l'Ain, de tous les dossiers comportant un code en Q (Q65 à Q79) au cas où une erreur de codage soit survenue, ne permettant pas de retrouver d'emblée, l'anomalie réductionnelle de membre, chez un enfant, né pendant cette période (ou dont la mère a subi une IMG). Tous ces dossiers ont été vérifiés. Les codes CIM 10 retenus ont été de Q71.0 à Q71.9 à l'exception de Q71.1, Q71.31, Q71.4, Q71.5, Q71.6 (figure 7)

#### Absence congénitale de l'avant-bras et de la main (Q71.2)

Absence complète ou partielle de l'avant-bras et de la main.



Source photographique : avec l'amable autorisation du CDC Beijing Medical University collaborative project.

#### Absence congénitale de la main et de(s) doigt(s) (Q71.3)

Absence complète ou partielle de la main et de(s) doigt(s).



Source photographique : avec l'amable autorisation de l'Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC).

**Figure 7** Raccourcissements transverses du membre supérieur. Extrait de OMS/CDC/ICBDSR. Surveillance des anomalies congénitales : atlas de certaines anomalies congénitales. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015.

#### Les recherches ont été fructueuses :

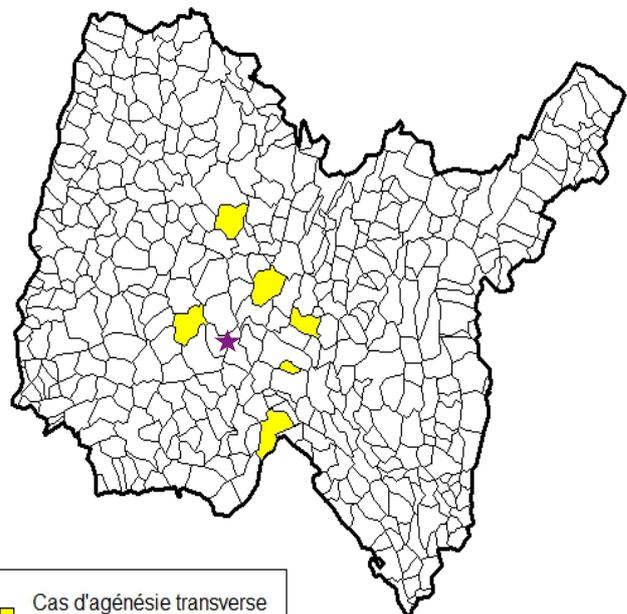
Deux autres cas d'agénésie transverse isolée du membre supérieur ont été retrouvés chez des enfants nés au cours de cette période et dont la mère résidait dans l'Ain en début de grossesse à une dizaine de kilomètres de distance des autres cas déjà répertoriés. Un cas avait été malencontreusement codé comme une amputation acquise alors que l'enfant était né porteur d'une agénésie transverse.

Puis la collecte de données en temps réel de Remera, dans l'Ain a permis de recenser **deux autres nouveaux cas**, immédiatement signalés à l'InVS et à l'ARS.

Un nouveau cas, a été retrouvé en 2016, né en 2014 (erreur de codage)

Au total, **7 cas avérés** d'agénésie transverse isolée du membre supérieur nés dans l'Ain sur une période de six ans ont été identifiés.

#### Répartition des cas d'agénésie des membres supérieurs dans l'Ain (01) entre 2009 et 2014



### 3. Entretiens téléphoniques :

La troisième étape a consisté à interroger les mères et à leur administrer un questionnaire validé par l'International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR), utilisé dans les investigations de clusters de malformations. Ce questionnaire aborde tous les facteurs de risques connus auxquels les mères auraient pu être

exposées au cours de leurs activités professionnelles, domestiques et de loisirs. Après avoir obtenu leur accord, 6 mères sur 7 ont pu être interrogées au cours d'un entretien téléphonique.

#### 4. Investigations environnementales préliminaires:

L'environnement de ces mères a été ensuite succinctement investigué. Les services locaux de l'ARS (services vétérinaires) ont été interrogés sur l'utilisation des produits phytosanitaires (épandages notamment) et vétérinaires, l'eau, l'alimentation animale. C'est ainsi que « plusieurs » cas de malformations chez des veaux, nés à Chalamont (★) au cours de ces dernières années (« épicode » du cluster humain) ont été signalés. Il s'agit de veaux nés avec des agénésies de côtes et de queue. Des recherches complémentaires n'ont pas abouti à plus de détails (nombre exact de naissances de veaux malformés par année).

#### 5. Prises de contact :

Le registre a contacté l'association ASSEDEA (parents d'enfants porteurs d'agénésies de membres), pour l'associer aux investigations, solliciter son soutien pour l'organisation de rencontres. L'expérience de la thalidomide aurait en effet appris que ce sont les mères exposées réunies autour d'une table, qui auraient spontanément évoqué la prise de ce médicament. L'idée d'organiser une table ronde est donc suggérée et approuvée par l'association Assédéa qui mettra à disposition ses réseaux et sa logistique le temps venu.

## Les tests statistiques

---

### Un agrégat spatio-temporel, qu'est-ce que c'est ?

Définition (InVS, 2005) : « Regroupement inhabituel d'un problème de santé dans un espace géographique et dans une période de temps donnés. ».

Cette concentration inhabituelle de cas a été perçue comme élevée. Aussi, deux questions se posent : cette élévation du nombre de cas est-elle réelle et, si oui, le hasard peut-il en être la cause ?

Le but des tests statistiques est donc de déterminer s'il existe une ou plusieurs zones géographiques qui accumulent dans le temps (sur une période qu'il faut trouver) un nombre plus important de cas que dans le reste de l'espace analysé. Ces agrégats sont alors testés localement pour déterminer leur significativité.

### Utilisation de SaTScan pour l'identification des clusters

Il existe de nombreux tests de détection d'agrégats spatiaux qui ont tous en commun une hypothèse nulle d'homogénéité des risques. Pour l'identification de ce cluster d'agénésies de membres, la méthode de Kulldorf a été choisie en raison du type de données à disposition du registre.

Le principe du scan spatial de Kulldorf est le suivant :

- Une fenêtre (cercle ou ellipse), de taille variable, balaie la zone d'étude
- Pour chaque fenêtre, on calcule une statistique basée sur le rapport de vraisemblance, déterminé à partir du nombre de cas observés et attendus : lorsque le risque à l'intérieur de la fenêtre est statistiquement différent du risque situé à l'extérieur, on suppose la présence d'un agrégat.

- La fenêtre correspondant au maximum de vraisemblance se rapporte à l'agrégat le plus probable (qui a le moins de chance d'être dû au hasard)
- On quantifie la significativité du ou des agrégats probables par la méthode de Monte Carlo. Cette méthode est fondée sur la simulation de variables aléatoires sous l'hypothèse nulle. Elle permet ainsi de réaliser une inférence puisque la distribution sous l'hypothèse nulle de la statistique n'est pas connue, elle permet également d'estimer la p.value.

Pour ce faire, le logiciel SaTScan v9.4.1 a été utilisé (figure 7) :

The screenshot shows the SaTScan software interface with the following settings and callouts:

- Cas :** Année de naissance et commune de résidence lors de la grossesse de chaque cas. (Callout pointing to the Case File field)
- Population :** Nombre de naissances domiciliées par année et par commune (données INSEE). (Callout pointing to the Population File field)
- Géographie :** Latitude et longitude de chaque commune étudiée (données Google©). (Callout pointing to the Coordinates File field)
- Type d'analyse :** Spatio-temporelle avec un modèle de distribution suivant une loi de poisson. (Callout pointing to the Space-Time analysis type and Poisson model selection)

The software interface shows the following configuration:

- Case File:** F:\Agencies membres\Donnees\SatScan\Birth\_Data\agenesie\_birth.cas
- Control File:** (Bernoulli Model)
- Study Period:** Start Date: 2003 1 1, End Date: 2014 12 31
- Population File:** (Poisson Model) F:\Agencies membres\Donnees\SatScan\Birth\_Data\agenesie\_birth.pop
- Coordinates File:** F:\Agencies membres\Donnees\SatScan\Birth\_Data\agenesie4.geo
- Coordinates:**  Lat,Long
- Grid File:** (optional)
- Type of Analysis:**  Space-Time
- Probability Model:**  Poisson
- Scan For Areas With:**  High Rates
- Time Aggregation:** Units:  Year, Length: 1 Years

Figure 7 : copie d'écran du logiciel SaTScan.

Merci à Cécile Marie, Aline Guttman, Florence Gaumet et Isabelle Perthus, CEMC Auvergne

# Résultats

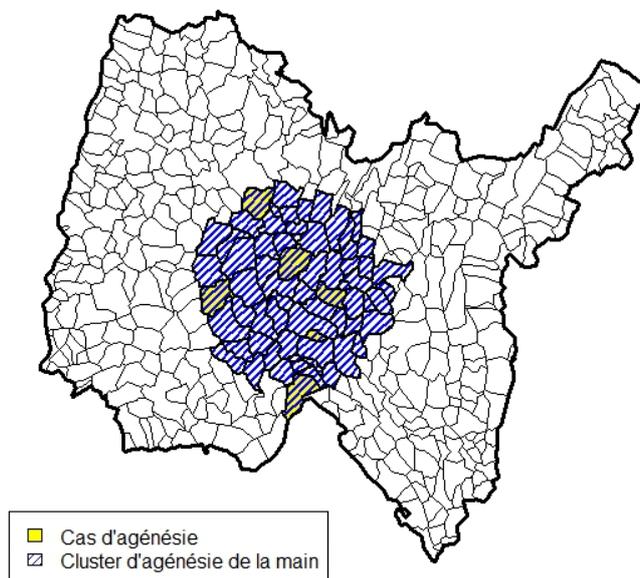
## Le cluster de l'Ain

L'intuition du départ est confirmée par les résultats obtenus sur SaTScan avec un cluster détecté comprenant 67 communes réparties dans un cercle approximativement centré sur la commune de Druillat, de 17.66km de rayon, pour la période allant de 2009 et 2014.

**Le taux Observés / Attendus y est de 58.33**

(7/ 0.12) et la p-value de ce cluster spatio-temporel est de 0.000022. Ce cluster en est donc certainement un et n'est probablement pas dû au hasard.

Répartition des cas d'agénésie des membres supérieurs dans l'Ain (01) entre 2009 et 2014



## Discussion

Les faibles effectifs de naissances sur chaque commune au fil des années ainsi que le faible nombre de nouveaux cas par an invitent à rester prudents sur l'interprétation possible de ce cluster. Le questionnaire administré aux mères n'a pas permis de dégager une piste d'investigation particulière. Deux mères vivaient dans des maisons entourées de champs de maïs et tournesol et trois mères se nourrissaient exclusivement des produits de leurs jardins ou de productions locales.

Aucune anomalie génique ou chromosomique n'a été rapportée pour les 7 cas de ce cluster. Aucune bride amniotique n'a été retrouvée pour l'ensemble des cas. Aucune mère n'a subi de choriocentèse, n'a pris de traitement médicamenteux ou a consommé de la cocaïne au cours du premier trimestre (tabac consommé par une mère la pendant sa grossesse). Toutes les grossesses étaient désirées et spontanées.

L'hypothèse la plus probable reste une exposition à un tératogène commun à ces 7 mères. La concomitance de la naissance de veaux porteurs d'agénésie de côtes et de queue pourrait plaider pour une substance utilisée en agriculture ou en médecine vétérinaire. Il a été signalé par ailleurs que les mères des cas des Pays de Loire, habitaient non loin d'une usine classée Séveso 2 fabriquant et stockant des engrais (aucun incident signalé).

Une proposition a été faite par le registre Remera à l'ARS et à la CIRE Rhône Alpes : il faudrait réunir toutes les mères de ces enfants afin qu'elles puissent discuter entre elles de leur grossesse, des produits auxquelles elles ont été ou se sont exposées. L'Assedea s'est proposée pour apporter toute l'aide logistique à cette rencontre.

Une collaboration scientifique pourrait être initiée avec Pierre Lebailly, responsable de la cohorte AGRICAN. Des hypothèses de recherches pourront sans doute se dégager des rencontres initiées.

# Conclusion

---

Dans un premier temps, l'existence d'un excès de cas de réductions de membres a été évaluée par le calcul du nombre de cas attendus au sein de la population de l'Ain (toutes les naissances, vivantes ou non et les interruptions médicales de grossesse), puis de la zone géographique où ces naissances étaient concentrées, à partir des données du registre REMERA et des données de prévalence fournies par les registres nationaux et internationaux.

La possibilité d'un excès de cas étant confirmée, les investigations menées par la méthode de Kulldorf puis de Monte Carlo ont permis d'affirmer la significativité de ce cluster.

Des hypothèses environnementales (produit de l'agriculture ? vétérinaire ?) semblent se dessiner mais elles sont à l'état d'ébauche et les données de la littérature ne contribuent pas à les affiner.

Le registre devrait donc s'appuyer sur des ressources externes en toxicologie et épidémiologie environnementales pour mettre en place une étude dont le design reste à définir.

Cependant, les multiples signalements de ce cluster auprès des autorités sanitaires n'ont pas donné lieu à un appui institutionnel aux investigations nécessaires à l'identification –ou à l'élimination- d'une cause environnementale commune à ces malformations.

L'argument avancé par l'InVS (Santé Publique France) renvoie à l'histoire des analyses d'agrégats spatio-temporels de malformations qui, d'une manière générale sont habituellement peu fructueuses.

Cet argument est vrai : sur les quelques clusters publiés au cours de ces quarante dernières années, peu ont pu bénéficier d'une explication et peu ont donc débouché sur une action de santé publique. Ainsi, le coût financier des investigations mis en regard de la faible probabilité de trouver un facteur tératogène commun à ces sept grossesses explique sans doute l'absence de soutien des autorités sanitaire pour les investigations.

Pour autant, cet argument ne semble pas suffisant pour laisser la situation en l'état. Tout d'abord, à lui seul, le double caractère de gravité et « d'évitabilité » de ce type de malformation devrait inciter les autorités sanitaires à s'engager dans la recherche des causes possibles de ces malformations. L'agénésie du membre est en effet non curable et invalidante alors même qu'il ressort des investigations effectuées qu'une cause commune est non seulement possible mais probable et donc accessible à des mesures de prévention.

Il faut par ailleurs se souvenir que la probabilité de trouver une cause commune à la survenue de cas groupés est liée au caractère de la pathologie en question : lorsque ces cas concernent des pathologies peu spécifiques, l'histoire a effectivement montré la faible efficacité des recherches déclenchées par le signalement de clusters (ex : cancers chez des enfants ayant fréquenté une même école). En revanche, c'est bien à partir de la détection d'excès de cas de malformations très spécifiques et rares, agrégées dans le temps et l'espace, autrement dit de clusters, qu'on a pu mettre en évidence le lien entre la cataracte congénitale et la rubéole en 1941, entre la phocomélie et la prise de thalidomide dès 1961, entre les anomalies génitales et le diéthylstilbestrol (Distilbène®) dès 1967. C'est ainsi que de nos jours les petites filles sont vaccinées contre la rubéole et que le thalidomide et le diéthylstilbestrol sont des contre-indications absolues à la grossesse.

Enfin, c'est avec les données du registre de malformations de Lyon que le Dr Elisabeth R. Gnansia a pu mettre en évidence le lien entre spina bifida et Dépakine® (valproate de sodium) en 1982. L'identification de l'effet tératogène du valproate a conduit les autorités sanitaires de l'époque à considérer ce traitement comme une indication de diagnostic anténatal en 1985 (remboursé à 100% par la Sécurité Sociale). Par la suite et à partir des années 1990, des études ont mis en évidence une augmentation du risque de troubles cognitifs et comportementaux pour les

enfants exposés in utero à cette molécule. Mais il a fallu attendre 2015 pour que le valproate de sodium et ses dérivés constituent une contre-indication à la grossesse. Manifestement, les nombreuses publications et communications scientifiques n'ont pas suffi à déclencher des mesures réglementaires vis-à-vis de la prescription du valproate aux femmes enceintes ou susceptibles de l'être.

Ainsi, la leçon à tirer de l'expérience des études d'agrégats de malformations, serait qu'à partir du moment où la collectivité publique finance un registre à des fins d'alerte, cela signifie que d'une part, elle doit s'assurer que le registre dispose effectivement d'une capacité d'alerte (c'est-à-dire qu'il enregistre et saisit les données en temps réel dans une base interrogeable en temps réel) mais aussi, que des mesures sont prévues pour mettre en œuvre ou accompagner les recherches lorsqu'une alerte est donnée.

*En somme, si l'on considère :*

- *la gravité et l'incurabilité de l'affection en cause dans ce cluster, son coût humain*
- *la spécificité de la malformation qui augmente la probabilité de trouver sa cause*
- *le fait que les parents s'interrogent sur cette « épidémie » d'agénésies qui semble concerner plusieurs régions françaises (3 autres agrégats similaires semblent se confirmer en France alors même qu'aucun signalement n'a été fait à SpF à propos d'un agrégat de malformations différent)*
- *la présence d'un registre qui dispose de toutes les données de prévalence nécessaires aux comparaisons depuis 1978.*
- *l'existence d'une association de parents d'enfants porteurs de malformations, très investie dans la recherche et qui a proposé son aide logistique pour réunir les parents*
- *le fait que les réductions de membre(s) ont joué un rôle majeur dans l'épidémiologie des malformations*
- *le fait que les réductions de membre(s) sont des indicateurs de tératogénèse environnementale*

*... Alors la décision de mettre en œuvre une recherche épidémiologique autour de ce cluster s'impose.*

# Références bibliographiques

---

Rapport d'activité CIRE Pays de Loire 2013 : [http://www.ars.paysdelaloire.sante.fr/fileadmin/PAYS LOIRE/F\\_votre\\_sante/veille\\_sanitaire/CIRE/Rapport\\_d\\_activite\\_Cire\\_Pays\\_de\\_la\\_Loire\\_2013.pdf](http://www.ars.paysdelaloire.sante.fr/fileadmin/PAYS_LOIRE/F_votre_sante/veille_sanitaire/CIRE/Rapport_d_activite_Cire_Pays_de_la_Loire_2013.pdf)

SaTScan : <http://www.satscan.org/>

Données des naissances domiciliées de l'INSEE : [http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg\\_id=99&ref\\_id=etat-civil-naissances](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?reg_id=99&ref_id=etat-civil-naissances)

Marie C, Guttmann A, Gaumet F, Perthus I. Suspicion d'agrégat spatio-temporel d'anomalies du tube neural en Auvergne. Présentation faite le 21 novembre 2014 à Clermont Ferrand.

Firth HV, Huson SM, Boyd PA, Chamberlain PF, MacKenzie I, Morriss-Kay GM. Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling. *The Lancet*. 1994; 343:1069–71.

Goujard J (1999). Clusters of birth defects: emergency and management. A review of some publications. *European Journal of Epidemiology*. 15: (9). 853-862  
Levy PA. Amniotic Bands. *Pediatr. Rev.* 1998;19:249–249.

Moerman P, Fryns JP, Vandenberghe K, Lauweryns JM. Constrictive amniotic bands, amniotic adhesions, and limb-body wall complex: Discrete disruption sequences with pathogenetic overlap. *Am. J. Med. Genet.* 1992;42:470–9.

McGuirk CK, Westgate MN, Holmes LB. Limb Deficiencies in Newborn Infants. *Pediatrics*. 2001;108:e64–e64.

Makhoul, I. R, Goldstein, I, Smolkin, T, Avrahami, R and Sujov, P (2003), Congenital limb deficiencies in newborn infants: prevalence, characteristics and prenatal diagnosis. *Prenat. Diagn.*, 23: 198–200. doi: 10.1002/pd.550

Schwartz DA, LoGerfo JP. Congenital limb reduction defects in the agricultural setting. *Am J Public Health*. 1988;78:654–8.

Thulstrup AM, Bonde J. Maternal occupational exposure and risk of specific birth defect. *Occupational Medicine* 2006; 56: 532–543

Nurminen T. Maternal pesticide exposure and pregnancy outcome. *J Occup Environ Med.* 1995;37:935–40.

J Aucourt, JF Budzik, A Mezel, S Manouvrier, M Cagneaux, N Boutry. Kit d'autoenseignement des malformations osseuses congénitales du membre supérieur.

<http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2010/1/290f3c69-79f0-45dc-8d87-7bd977a3c91b.pdf>

Ecaterina Vasluian, Corry K van der Sluis, Anthonie J van Essen, Jorieke E H Bergman, Pieter U Dijkstra, Heleen A Reinders-Messelink and Hermien E K de Walle. Birth prevalence for congenital limb defects in the northern Netherlands: a 30-year population-based study. Vasluian et al. BMC Musculoskeletal Disorders 2013, 14:323

<http://www.biomedcentral.com/1471-2474/14/323>

Desrosiers TA, Herring AH, Shapira SK, Hooiveld M, Luben TJ, Herdt-Losavio ML, et al. Paternal occupation and birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. Occup. Environ. Med. 2012;69:534–42.

Chia SE, Shi LM. Review of recent epidemiological studies on paternal occupations and birth defects. Occup. Environ. Med. 2002;59:149–55.

Regidor E, Ronda E, Garcia AM, Dominguez V. Paternal exposure to agricultural pesticides and cause specific fetal death. Occup. Environ. Med. 2004;61:334–9.

Iqbal MM, Aneja A, Rahman A, Megna J, Freemont W, Shiplo M, et al. The potential risks of commonly prescribed antipsychotics: during pregnancy and lactation. Psychiatry Edgmont. 2005;2:36–44.

Janerich DT, Piper JM, Glebatis DM. Oral contraceptives and congenital limb-reduction defects. NEngl J Med. 1974;291:697–700.

Källén B, Rahmani TM, Winberg J. Infants with congenital limb reduction registered in the Swedish Register of Congenital Malformations. Teratology. 1984;29:73–85.

Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol. 2000;107:519–23.

Weissmann-Brenner A1, Lerner A, Peleg D. Transverse limb reduction and intrauterine device: case report and review of the literature. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2007 Sep;12(3):294-7.

Ekblom AG, Laurell T, Arner M. Epidemiology of congenital upper limb anomalies in Stockholm, Sweden, 1997 to 2007: application of the Oberg, Manske, and Tonkin classification. J Hand Surg Am. 2014 Feb;39(2):237-48. doi: 10.1016/j.jhsa.2013.11.014.

David AL, Holloway A, Thomasson L, Syngelaki A, Nicolaidis K, Patel RR, Sommerlad B, Wilson A, Martin W, Chitty LS. A case-control study of maternal periconceptual and pregnancy recreational drug use and fetal malformation using hair analysis. PLoS One. 2014 Oct 31;9(10):e111038. doi: 10.1371/journal.pone.0111038. eCollection 2014.

Christopher J. Dy & Ishaan Swarup & Aaron Daluiski ; Embryology, diagnosis, and evaluation of congenital hand anomalies. Curr Rev Musculoskelet Med (2014) 7:60–67

White Wynne J, Harris J, Bentley S, Stierman L. Investigating Birth Defects Clusters: A Systematic Approach [Internet]. California Department of Health Services; 1999 Apr p. 1–20. Available from:

<http://www.cdph.ca.gov/programs/mcah/Documents/MOInvestigationBirthDefectsClusters.pdf>

Castor C, Giraud S. Investigation d'une suspicion d'agrégat de cancers pédiatriques dans une commune viticole de Gironde. Juin 2013. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 26 p.

Guttmann A. Evaluation des méthodes statistiques en épidémiologie spatiale : cas des méthodes locales de détection d'agrégats. Human health and pathology. Université d'Auvergne- Clermont-Ferrand I, 2014. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01150902/document>

Guttmann A et al. Spatial heterogeneity of type I error for local cluster detection tests. International Journal of Health Geographics 2014, 13 :15. <http://www.ij-healthgeographics.com/content/13/1/15>

OMS/CDC/ICBDSR. Surveillance des anomalies congénitales : atlas de certaines anomalies congénitales. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2015