



**HAL**  
open science

**Premier Rapport sur les Agénésies Transverses des Membres Supérieurs (ATMS) : saisine n° 2018-SA-0242  
“ Demande d’avis relatif à l’existence de cas groupés d’agénésie transverse des membres supérieurs dans des zones géographiques restreintes de trois départements (Ain, Morbihan et Loire-Atlantique) ”**

Alexandra Benachi, Sylvie Babajko, Tiphaine Barjat, Claire Beneteau, Botton Jérémie, Naïma Brennetot, Fleur Delva, Christophe Demattei, Ester Garne, Georges Haddad, et al.

► **To cite this version:**

Alexandra Benachi, Sylvie Babajko, Tiphaine Barjat, Claire Beneteau, Botton Jérémie, et al.. Premier Rapport sur les Agénésies Transverses des Membres Supérieurs (ATMS) : saisine n° 2018-SA-0242 “ Demande d’avis relatif à l’existence de cas groupés d’agénésie transverse des membres supérieurs dans des zones géographiques restreintes de trois départements (Ain, Morbihan et Loire-Atlantique) ”. [Rapport de recherche] Santé Publique France; Agence National de Sécurité Sanitaire, Alimentaire, Environnement, Travail. 2019. hal-02512170

**HAL Id: hal-02512170**

**<https://hal.science/hal-02512170>**

Submitted on 23 Mar 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## **Premier Rapport sur les Agénésies Transverses des Membres Supérieurs (ATMS)**

**Saisine n° 2018-SA-0242 « Demande d'avis relatif à l'existence de cas groupés  
d'agénésie transverse des membres supérieurs dans des zones géographiques  
restreintes de trois départements (Ain, Morbihan et Loire-Atlantique) »**

**Rapport du comité d'experts scientifiques**

**11 juillet 2019**

## Sommaire

---

<b>1. Introduction générale au rapport du CES</b>	<b>11</b>
<b>2. Embryogénèse humaine, définition, diagnostic et génétique</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Embryogénèse des membres</b>	<b>15</b>
2.1.1 Développement squelettique des membres	16
2.1.2 Développement musculaire des membres	20
2.1.3 Développement des vaisseaux du membre supérieur	20
<b>2.2</b>	<b>22</b>
<b>2.3 ATMS : définition et diagnostic</b>	<b>23</b>
<b>2.4 ATMS et bilan génétique</b>	<b>27</b>
2.4.1 La réalisation d'analyses génétiques peut-elle aider au diagnostic et au conseil génétique familial en cas d'ATMS ?	28
2.4.2 Des analyses génétiques, réalisées dans le cadre de la recherche, peuvent-elles aider à identifier la /les cause(s) de ces malformations ?	28
<b>3. État des lieux de la situation épidémiologique</b>	<b>32</b>
<b>3.1 Données épidémiologiques européennes : le réseau EUROCAT</b>	<b>32</b>
3.1.1 Présentation du réseau EUROCAT	32
3.1.2 Définitions et méthodes de calcul utilisées	32
3.1.3 Résultats	33
<b>3.2 Données épidémiologiques françaises</b>	<b>39</b>
3.2.1 Périmètre spatio-temporel des analyses	39
3.2.2 Définitions et méthodes de calcul utilisées	40
3.2.3 Résultats	43
3.2.4 Conclusion	49
<b>4. Clusters</b>	<b>52</b>
<b>4.1 Signalements reçus et traitement</b>	<b>52</b>
4.1.1 Signalements reçus	52
4.1.2 Traitement des signaux initiaux en Loire Atlantique, dans l'Ain et le Morbihan	53
<b>4.2 Réévaluation de la situation épidémiologique locale : retour aux dossiers médicaux et expertises médicales</b>	<b>55</b>
4.2.1 Processus d'expertise médicale	55
4.2.2 Obtention des dossiers médicaux en vue de l'expertise médicale et résultats obtenus	56

4.2.3	Recherches complémentaires à partir des données du PMSI-MCO	58
4.2.4	Protection des données	59
<b>4.3</b>	<b>Analyse spatio-temporelle des cas après expertise médicale des dossiers</b>	<b>62</b>
4.3.1	La méthode	62
4.3.2	Les données	63
4.3.3	Analyse dans le Morbihan	63
4.3.4	Analyse en Bretagne	66
4.3.5	Analyse dans l'Ain	70
4.3.6	Analyse dans les départements couverts par le registre Remera	72
4.3.7	Résumé	72
<b>4.4</b>	<b>Signaux reçus ultérieurement aux trois signaux initiaux</b>	<b>73</b>
4.4.1	Méthodologie de traitement de ces signaux	74
4.4.2	Résultats du traitement de ces signaux	79
4.4.3	Conclusions relatives au traitement de ces signaux	81
<b>5.</b>	<b>Facteurs de risques environnementaux et non environnementaux, hors étiologie génétique ou chromosomique</b>	<b>85</b>
<b>5.1</b>	<b>Introduction</b>	<b>85</b>
5.1.1	Contexte et objectifs de la revue de littérature	85
5.1.2	Définition d'un facteur de risque d'origine environnementale	85
5.1.3	Pathologies chroniques et gravidiques	86
5.1.4	Méthode des revues bibliographiques pilote et systématique	86
5.1.5	La recherche systématique de la littérature	90
<b>5.2</b>	<b>Contributions citoyennes</b>	<b>104</b>
5.2.1	Méthode de réception et de traitement des contributions	104
5.2.2	Description des contributions et des hypothèses	105
5.2.3	Mises en regard des hypothèses citoyennes avec les données de la recherche systématique	111
5.2.4	Perspectives	113
<b>5.3</b>	<b>Identification de substances chimiques d'intérêts sur la base des dossiers réglementaires</b>	<b>114</b>
5.3.1	Travail effectué sur les substances chimiques couvertes par REACH, les substances phytopharmaceutiques et les biocides conjointement avec l'Agence chimique européenne (ECHA).	117
5.3.2	Travail effectué sur les médicaments vétérinaires avec l'Agence nationale des médicaments vétérinaires (ANMV).	122
5.3.3	Comparaison des deux types de travaux et conclusions sur les substances chimiques.	124

<b>5.4</b>	<b>La vigilance concernant les risques liés à l'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse</b>	<b>126</b>
<b>6.</b>	<b>Investigations environnementales complémentaires des clusters</b>	<b>128</b>
<b>6.1</b>	<b>Investigations environnementales complémentaires</b>	<b>128</b>
6.1.1	Investigations rétrospectives complémentaires mises en œuvre par l'Anses	130
6.1.2	Investigations complémentaires mises en œuvre par Santé publique France	131
<b>6.2</b>	<b>La surveillance des populations d'animaux d'élevage peut-elle apporter des hypothèses de causalité des ATMS ?</b>	<b>134</b>
6.2.1	Analyse des données disponibles chez les bovins	134
6.2.2	Données sur l'embryogénèse comparée	137
<b>7.</b>	<b>Étude épidémiologique ad-hoc</b>	<b>141</b>
<b>7.1</b>	<b>Contexte</b>	<b>141</b>
<b>7.2</b>	<b>Objectif</b>	<b>143</b>
<b>7.3</b>	<b>Méthode</b>	<b>144</b>
7.3.1	Recrutement	144
7.3.2	Critères d'inclusion - exclusion	144
7.3.3	Choix des témoins	145
7.3.4	Pathologies	146
7.3.5	Déterminants	147
7.3.6	Questionnaire	147
7.3.7	Prélèvements biologiques	148
7.3.8	Prélèvements environnementaux	149
7.3.9	Données passives	149
7.3.10	Enquêteurs	149
<b>7.4</b>	<b>Nombre de sujets nécessaire et délai de recrutement</b>	<b>150</b>
<b>7.5</b>	<b>Éléments administratifs et organisationnels</b>	<b>152</b>
7.5.1	Éthique	152
7.5.2	Budget, donné à titre indicatif	152
7.5.3	Enquêteurs	152
7.5.4	Prélèvements	152
7.5.5	Biothèque, dosages et tests génétiques	153
7.5.6	Analyse de données	153
7.5.7	Total	154
<b>7.6</b>	<b>Conclusion</b>	<b>154</b>
<b>8.</b>	<b>Système de surveillance des malformations congénitales</b>	<b>156</b>

<b>8.1</b>	<b>Mission des registres</b>	<b>156</b>
<b>8.2</b>	<b>Animation scientifique des registres des malformations congénitales</b>	<b>158</b>
<b>8.3</b>	<b>Fonctionnement et moyens</b>	<b>159</b>
<b>8.4</b>	<b>Vers un renforcement de la surveillance des malformations congénitales</b>	<b>159</b>
8.4.1	Une Fédération des registres des malformations congénitales	159
8.4.2	Création d'un septième registre des malformations congénitales	160
8.4.3	Utilisation des données du PMSI à des fins de surveillance	160
8.4.4	Réactivité des registres	161
<b>9.</b>	<b>Prise en charge des patients et des familles</b>	<b>167</b>
9.1	Prise en charge au moment du diagnostic	167
9.2	Prise en charge de l'enfant au cours de la croissance	169
9.3	Prise en charge de l'adolescent	170
9.4	Prise en charge de l'adulte	170
<b>10.</b>	<b>Synthèse des recommandations du CES</b>	<b>174</b>
<b>11.</b>	<b>Conclusion</b>	<b>185</b>
<b>12.</b>	<b>Annexes</b>	<b>189</b>

## Abréviations

---

ABM	Agence de la biomédecine
ACPA	Analyse Chromosomique sur Puce à ADN
ADN	Acide désoxyribonucléique
ANMV	Agence Nationale des Médicaments Vétérinaires
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
Artemis	Aquitaine, ReproductiOn, Enfance, Maternité et Impact Santé-environnement
ATIMS	Agénésie Transverse Isolé du Membre Supérieur
ATMS	Agénésie Transverse du Membre Supérieur
Basias	Base de données (Inventaire historique) des sites industriels et activités de service
Basol	Base de données sur les sites et sols pollués
BDSP	Banque de Données en Santé Publique
CCAM	Classification Commune des Actes médicaux
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
CES	Comité d'Experts Scientifiques
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIM	Classification Internationale des Maladies
CIRE	Cellule d'Intervention en Région
CLP	Classification, Labelling, Packaging (règlement Européen)
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
COS	Comité d'OrientatiOn et de Suivi
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRMR	Centre de Référence Maladie Rare
DGAL	Direction Générale de l'Alimentation
DGS	Direction Générale de la Santé
DMNTT	Direction des Maladies non-Transmissibles et Traumatisme
ECHA	Agence Chimique Européenne
Eurocat	European Surveillance of Congenital Anomalies
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de Veille Sanitaire

IRESET	Institut de recherche en santé, environnement et travail
IRSN	Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
MCO	Médecine-Chirurgie-Obstétrique
MeSH	Medical Subject Headings
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONAB	Observatoire National des Anomalies Bovines
Paca	Provence, Alpes et Côte d'Azur
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
REACH	Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (règlement Européen)
Remera	Registre des Malformations en Rhône-Alpes
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données
SNDS	Système National des Données de Santé
Sniiram	Système National d'Informations Inter-Régimes d'Assurance Maladie
SpFrance	Santé publique France
UMR	Unité Mixte de Recherche

[Citation suggérée](#) : Comité d'experts scientifiques ATMS. Premier Rapport sur les Agénésies Transverses des Membres Supérieurs (ATMS). Anses. Santé publique France. Juillet 2019. 267 p.

## Présentation des intervenants

### Groupe d'experts

#### Présidente :

Alexandra BENACHI            Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Antoine Béclère, Clamart, France

#### Membres :

Sylvie BABAJKO                Directrice de recherche, Inserm UMRS 1138, Paris, France

Tiphaine BARJAT-RAIA        Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Saint-Etienne, France

Claire BENETEAU               Praticien Hospitalier, Service de génétique médicale, Laboratoire de génétique chromosomique, CHU de Nantes, France

Jérémy BOTTON                Épidémiologiste pharmacien, Epi-Phare ANSM-CNAM, Saint-Denis, France

Naïma BRENNETOT            Psychologue clinicienne, Centre de référence malformations des membres (site constitutif) chez l'enfant, Hôpitaux de Saint-Maurice, France

Fleur DELVA                    Médecin de santé publique, Centre Artemis, CHU de Bordeaux, France

Christophe DEMATTEI        Ingénieur biostatisticien/méthodologiste, Département de Biostatistique, Epidémiologie clinique, Santé Publique, Innovation et Méthodologie (BESPIM), CHU de Nîmes, France

Ester GARNE                    Pédiatre, Néonatalogie, Paediatric Department, Hospital Lillebaelt, Kolding, Danemark

Georges HADDAD               Praticien hospitalier, génétique médicale, Service Maternité, Centre hospitalier Simone Veil, Blois, France

Mounia H. HOCINE            Maître de Conférence en biostatistique, Laboratoire MESuRS, Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris, France

Isabelle LACROIX              Praticien Hospitalier, Réseau REGARDS, Service de pharmacologie médicale et clinique, CHU de Toulouse, France

Klervi LEURAUD	Responsable du Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants, Direction de la santé, IRSN, Paris, France
Sylvie MANOUVRIER	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Service Clinique de Génétique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, France
Michel MENCH	Directeur de recherches, UMR Biogeco, INRA 1202, Pessac, France
Joan K. MORRIS	Population Health Research Institute, Saint-George's, University of London, Royaume-Uni
Sophie PATRIER-SALLEBERT	Praticien Hospitalier, Service d'anatomie-pathologie, CHU Charles Nicolle, Rouen, France
Claire PHILIPPAT	Chercheur en épidémiologie, Institute for advanced biosciences, UGA, Inserm U1209, CNRS UMR5309, Grenoble, France
Arnaud SARTELET	1 <sup>er</sup> assistant, Vétérinaire, dipl. ECBHM, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège, Belgique
Alain VERLOES	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Département de génétique médicale, Hôpital Robert Debré, Paris, France

### Contributions extérieures au collectif du CES

Laïla LAKHAL	Unité ToxAlim de recherche en Toxicologie Alimentaire - Département de santé animale – INRA
Florence MENETRIER	DRF / D3P / Unité PROSITON – CEA
Jeanne STADLER	Experte indépendante nommée par l'Anses
Paule VASSEUR	UMR 7360 – CNRS – UFR Sciences fondamentales et appliquées – université de Lorraine

### Groupe de soutien scientifique

Le CES remercie les experts et les équipes de Santé publique France et de l'Anses pour la mise à disposition de l'ensemble des informations nécessaires au rapport.

Le secrétariat a été assuré par Stéphanie DUBOIS et Dominique RENWICK.

## Construction de l'avis d'experts

### Modalités de travail du comité d'experts

La première étape a été de constituer un comité d'experts indépendants.

Le comité d'experts s'est réuni trois fois entre mars et juin 2019. Ses travaux se sont appuyés sur différentes sources d'informations :

- les travaux des deux agences sanitaires dans le champ de leurs missions respectives : Anses et SpFrance
- les travaux propres du CES (expertises médicale des enfants porteurs d'ATMS, ré-analyse des clusters identifiés dans le département de l'Ain, de Loire-Atlantique et du Morbihan, analyse de la littérature sur les facteurs de risque)
- des auditions de personnes pouvant éclairer et compléter l'expertise

Les personnes suivantes ont été auditionnées :

Emmanuelle AMAR,	Directrice du registre Remera, Hospices civils de Lyon, France
André CICOLLELA,	Ingénieur chimiste et toxicologue, Réseau Santé Environnement
Elisabeth ELEFANT,	Médecin, CRAT, Paris, France
Jacques ESTEVE,	Professeur en biostatistique
Hervé GILLET,	Ingénieur
Elisabeth GNANSIA,	Médecin généticienne, présidente du conseil scientifique du registre Remera
Catherine HILL,	Épidémiologiste
Bernard JEGOU,	Directeur de recherche, Irset-Inserm UMR 1085, Rennes, France
Babak KHOSHNOOD,	Directeur de recherche, Épidémiologie, Biostatistique, Inserm U1153, Paris, France
Florence ROUGET,	Responsable du registre de Bretagne, Irset-Inserm UMR 1085, Rennes, France
Jean-Marc TRELUYER,	Praticien Hospitalo-Universitaire, Pharmacologue, Hôpital Necker, Paris, France

## 1. Introduction générale au rapport du CES

Entre 2010 et 2015, trois clusters d'enfants porteurs d'une agénésie transverse des membres supérieurs (ATMS) ont été signalés dans trois départements, l'Ain, la Loire Atlantique et le Morbihan, sans qu'aucune cause commune n'ait pu être identifiée par les investigations conduites dans ces régions.

Les ATMS, dont le diagnostic est fait au plus tard à la naissance, sont des anomalies congénitales rares et handicapantes pour l'enfant et tout au long de sa vie d'adulte.

Ces cas groupés d'enfants porteurs d'une ATMS et les résultats des investigations portés à la connaissance du public ont suscité un émoi important et mis en lumière l'inquiétude et l'incompréhension des familles touchées, leur insatisfaction sur les réponses apportées, jusqu'à mettre en cause les dispositifs de signalement et l'expertise des agences sanitaires. Les médias ont largement relayé les débats des professionnels autour des outils mis en place pour la surveillance, l'alerte, l'investigation de cas groupés et la recherche étiologique de ces malformations, avec notamment de nombreuses questions sur leur possible origine environnementale.

Afin de répondre aux questionnements des familles et du public, et plus largement à leurs attentes d'une meilleure prise en charge de ces malformations en termes de surveillance, recherche et accompagnement, la mise en place d'une expertise collective a été demandée par les ministres chargés respectivement des solidarités et de la santé, et de la transition écologique et solidaire, et de l'agriculture et de l'alimentation (Annexe 1).

Un comité d'experts scientifiques (CES) a été constitué de manière à garantir l'exercice de l'expertise collective en toute indépendance et transparence. Les modalités de choix des experts, l'examen et la publicité donnée de leurs éventuels liens d'intérêt, le processus et le rendu de l'expertise se sont conformés à la chartre de l'expertise sanitaire.

Un comité d'orientation et de suivi (COS) associant les parties prenantes, dont les familles ou leurs représentants, a par ailleurs été constitué. Ce COS a permis d'impliquer et d'associer l'expression de l'ensemble des parties prenantes au processus d'expertise sur la base de leurs questionnements, remarques et suggestions.

Suite à un appel à candidatures le 28 novembre 2018 le comité d'experts scientifiques sur les ATMS a été constitué le 30 janvier 2019 (Annexe 2). Multidisciplinaire, il est constitué de vingt

experts et est présidé par Alexandra Benachi (Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Gynécologie Obstétrique à l'hôpital Antoine Béclère, Clamart ; chercheur rattaché à l'Inserm U1169 : Thérapie génique, génétique, épigénétique en neurologie, endocrinologie et développement de l'enfant).

Le CES avait pour missions de rendre les conclusions, avis et recommandations qu'il juge nécessaires pour répondre à la saisine, notamment sur 1/ les questions qu'il est pertinent d'investiguer et les analyses à conduire ; 2/ l'interprétation des données épidémiologiques ; 3/ les résultats des travaux réalisés et les approches méthodologiques à développer (procédures de détection, d'investigation, notamment environnementale...) et 4/ les attentes plus larges dans le champ des malformations congénitales. Il est notamment attendu l'identification et la hiérarchisation des hypothèses sur les facteurs de risque, ainsi que la méthode à appliquer pour les prendre en compte dans les investigations complémentaires. Toutes les données disponibles et hypothèses, sans exclusion, sont explorées et analysées. Une attention particulière a été portée sur le croisement entre les facteurs de risque et les fenêtres d'exposition gestationnelles critiques pour le développement foetal et plus particulièrement le développement des membres.

Pour mener à bien ses travaux d'expertise, le CES s'est appuyé sur :

- les travaux et les expertises conduits par SpFrance et l'Anses dans le cadre de leurs missions propres ;
- les questions et avis du COS, au regard de leurs attentes plus larges sur les liens entre santé et expositions environnementales ;
- les auditions de personnes détenant les connaissances, l'expertise, les informations et l'expérience considérées comme nécessaires à la réalisation de l'expertise ;
- la revue de la littérature et des investigations et études complémentaires conduites par SpFrance, l'Anses et les registres des malformations congénitales et les autres partenaires.

Le comité d'orientation et de suivi (COS) impliquant des représentants de l'ensemble des parties prenantes concernées a été constitué le 30 janvier 2019 (Annexe 3). Il est présidé par Daniel Benamouzig, sociologue, Directeur de recherche au CNRS (Sciences-Po, Centre de sociologie des organisations). Ce comité avait pour vocation d'une part de nourrir les échanges entre des représentants de familles touchées par des ATMS, différents acteurs de la société civile et des scientifiques et institutions qui portent les investigations et l'expertise et d'autre part d'aborder la question de l'accompagnement des familles touchées. Il a permis l'expression

des parties prenantes sur leurs attentes et leurs questionnements sur les travaux engagés ou à mener.

Dans ce cadre, il a eu notamment pour fonction d'orienter les travaux du CES à travers la formulation d'un ensemble d'interrogations transmises au CES portant notamment sur :

- le recensement des malformations congénitales ainsi que les méthodes et moyens employés pour les détecter ;
- les hypothèses formulées - ou à explorer- visant à déterminer les origines de ces malformations ;
- l'interprétation des connaissances rassemblées ;
- les perspectives et enseignements à retirer du travail d'expertise.

L'agenda des réunions du CES et COS a été établi de manière à pouvoir assurer un lien entre les deux comités, afin que les attentes et interrogations du COS puissent être intégrées dans la réflexion des expertises conduites. La formulation de ces interrogations regroupées en 8 points a été communiquée début mai au CES (Annexe 4). Le COS a été tenu informé de l'avancement des travaux du CES et a fait remonter ses questions et suggestions au CES.

Le CES s'est réuni trois fois (les 29 mars, 10 mai et 17 juin 2019).

Le COS s'est réuni trois fois (les 21 février, 18 avril et 11 juillet 2019).

Le CES s'est attaché, dans un premier temps, à préciser la définition des Agénésies Transverses du Membre Supérieur (ATMS), en rappelant le processus physiologique de l'embryogénèse des membres et à poser le cadre physiopathologique des circonstances pouvant conduire à une agénésie transversale. La définition précise de l'événement de santé étudié, ici les ATMS, est cruciale. Une définition imprécise peut conduire à considérer comme cluster une agrégation de situations cliniques différentes du point de vue de leur étiologie alors même qu'elles peuvent présenter un phénotype (une apparence) proche. Une définition imprécise de l'évènement de santé peut conduire à des raisonnements et résultats erronés. Ce préambule a permis 1/ de mener les travaux dans le cadre précis des ATMS pour clarifier et approfondir les investigations des clusters et 2/ d'élargir les réflexions à la problématique plus générale des malformations congénitales en termes de surveillance des populations et d'investigations.

Pour chaque question explorée, un état des lieux est présenté, suivi de l'analyse et des recommandations faites par le CES dans un encadré. L'ensemble des recommandations est ensuite regroupé dans un chapitre dédié (chapitre 10) afin d'en faciliter la lisibilité. Le CES a porté une attention particulière aux questions posées par le COS. Pour chacune des questions, le CES s'est efforcé d'apporter une réponse.

Ce rapport présente les premiers résultats des travaux du CES sur les ATMS. Il constitue un premier rapport qui sera complété ultérieurement dans un rapport final qui intégrera les résultats de l'analyse de la revue de la littérature sur les facteurs de risque.

## 2. Embryogénèse humaine, définition, diagnostic et génétique

L'agénésie transverse de membre supérieur (ATMS) fait partie des anomalies réductionnelles des membres. Il s'agit d'un arrêt brutal de croissance d'un des bourgeons de membre supérieur au cours du deuxième mois de la grossesse, attribué à un accident vasculaire précoce (Hoyme et al., 1982).

Cette malformation est rare, mais non exceptionnelle. Son incidence à la naissance est estimée à 1,7 pour 10 000 naissances. L'anomalie pourrait, en théorie, atteindre les membres inférieurs mais n'y est observée que de manière très exceptionnelle.

En réalité, le terme d'agénésie n'est pas pertinent, car ce terme signifie « absence complète », ce qui n'est pas le cas puisque les enfants porteurs de cette malformation ont le plus souvent un segment proximal du membre (bras) présent et de taille normale, une articulation du coude présente et normale. L'arrêt de croissance survient au niveau du segment moyen (avant-bras) ou distal (main). Sur le plan médical séméiologique, le terme d'hémimélie transversale est plus correct. Cependant, par souci de simplification le sigle « ATMS » sera utilisé tout au long de ce document.

Avant de préciser les modalités du diagnostic et la question de la génétique des ATMS, il nous semble important de donner quelques éléments concernant l'embryogénèse des membres.

### 2.1 Embryogénèse des membres

Le développement des membres met en jeu des mécanismes très conservés au cours de l'évolution. Les connaissances sur leur embryogénèse dans l'espèce humaine ont été obtenues grâce aux expérimentations animales et à l'étude des pathologies humaines. Nous proposons un résumé des connaissances actuelles concernant le développement du système musculo-squelettique et vasculaire des membres chez l'embryon humain.

### 2.1.1 Développement squelettique des membres

L'ensemble du système musculo-squelettique est d'origine mésodermique. Dans l'espèce humaine, les bourgeons de membre apparaissent précocement, au 26<sup>ème</sup> jour du développement embryonnaire pour le bourgeon du membre supérieur et 28<sup>ème</sup> jour pour le membre inférieur. Ils résultent de l'émergence de cellules mésenchymateuses de la somatopleure (Lateral Plate Mesoderm, LPM) recouvertes d'un épithélium épidermique. La plus grande partie du membre se développe à partir des cellules mésodermiques, bien que les cellules musculaires aient une origine somitique. Le bourgeon de membre s'allonge ensuite rapidement et les cellules mésenchymateuses se condensent puis se différencient en cartilage et enfin en structures osseuses.

Le bourgeon de membre croît selon trois axes contrôlés par trois voies de signalisation interdépendantes (Fig. 1.1) :

- l'axe proximo-distal (de la base vers l'extrémité du membre), dont le centre de signalisation est la crête apicale ectodermique (Apical Ectodermal Ridge ou AER), fine couche de cellules ectodermiques à l'extrémité distale du bourgeon ;
- l'axe antéro-postérieur (du premier au cinquième rayon chez l'Homme, du second au quatrième doigt chez le poulet par exemple), dont le centre de signalisation est la zone d'activité polarisante (Zone of Polarizing Activity ou ZPA), au bord postaxial du bourgeon ;
- l'axe dorso-ventral (du dos vers la paume de la main chez l'Homme), dont le centre de signalisation se situe dans la partie dorsale du bourgeon.

Il est aussi l'objet de processus de modélisation (patterning) : identité différente des membres supérieurs et inférieurs, modélisation des divers segments de membre.

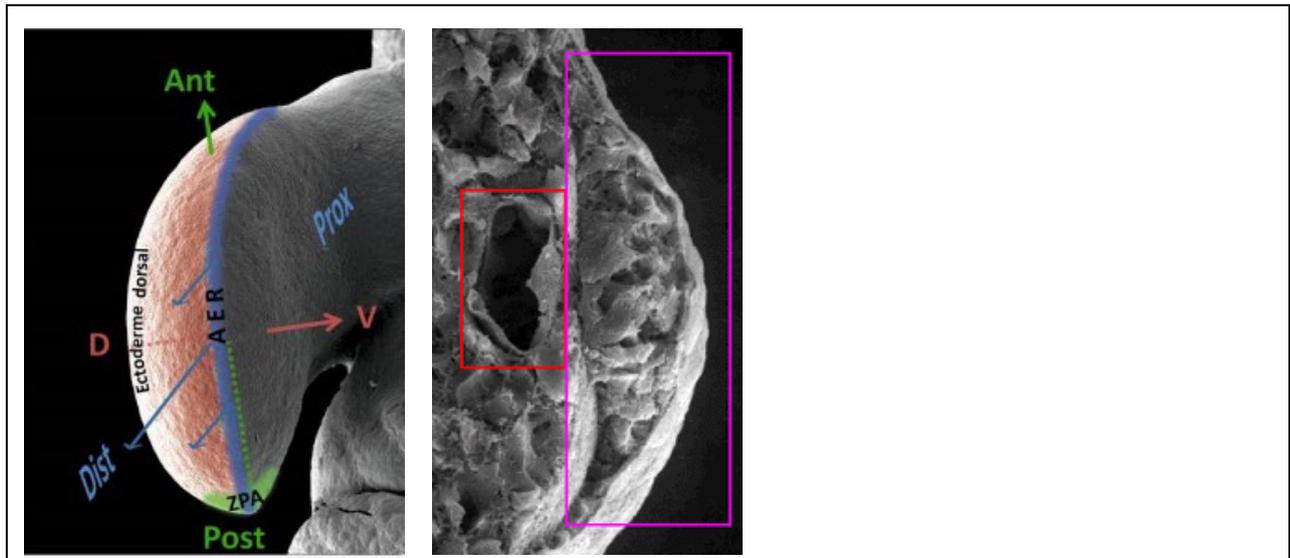


Figure 1.1 : (A) Les axes de modélisation du bourgeon de membre chez les vertébrés tétrapodes (Florence Petit, 2014). (B) L'AER (cadre violet) et son canal vasculaire (cadre rouge) en microscopie électronique (Sulikk KK et al., 2019).

Des réseaux de signalisation (expression/répression spatiotemporelle de gènes) coordonnent la croissance proximo-distale, la mise en place de l'asymétrie des membres et leur modélisation. Ils sont très interdépendants et l'objet de nombreuses boucles de régulation (Fig. 1.2).



Figure 1.2 : Principaux facteurs de signalisation et leurs relations spatiales chez les tétrapodes (Young JJ and Tabin CJ. Saunders, 2017)

Même si la présentation selon les axes et processus de modélisation est assez artificielle, du fait de leurs importantes interactions, elle facilite l'exposé et nous l'utiliserons.

***Croissance proximo-distale et AER***

La croissance proximo-distale est principalement sous le contrôle des facteurs de croissance fibroblastiques (Fibroblast Growth Factors FGFs) exprimés par l'AER. Ceux-ci sont nécessaires à la multiplication cellulaire au niveau de la zone mésodermique sous-jacente, dite « zone de progression » (PZ). En cas d'amputation de l'AER, la croissance du bourgeon de membre s'interrompt. L'AER est vascularisée par un petit canal artériel (Figure 1B).

Au fur et à mesure de la croissance du bourgeon, les trois parties du membre vont se différencier : le stylo-pode, partie proximale ou rhizomélique du membre (fémur ou humérus), le zeugopode, partie intermédiaire ou mésomélique (radius/ulna ou tibia/fibula) et l'autopode, extrémité distale du membre, correspondant aux mains et aux pieds (Hoyme et al., 1982).

***Polarisation pré-postaxiale***

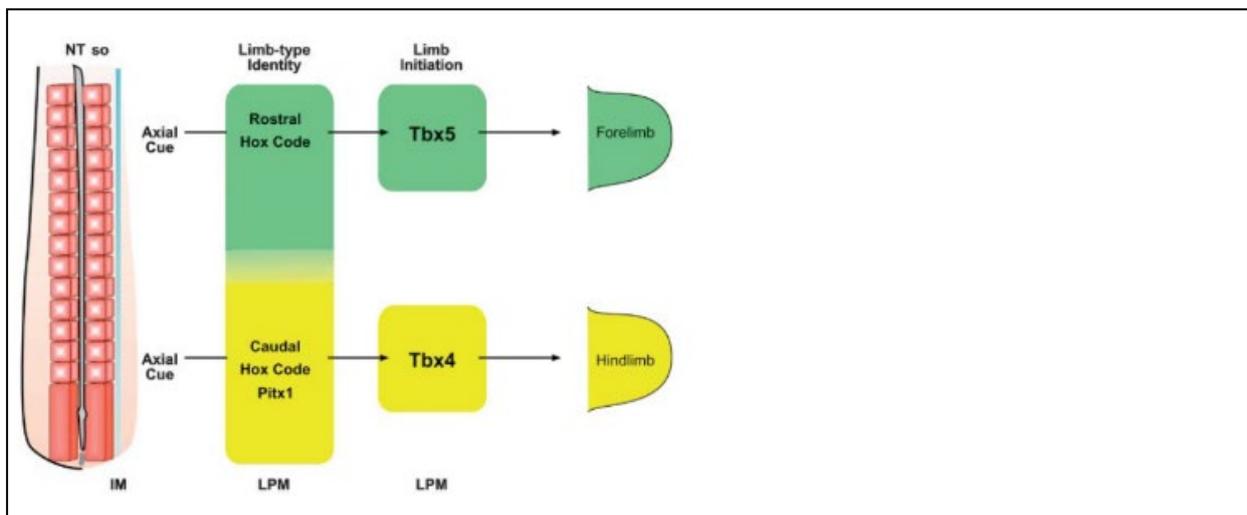
La polarisation pré-postaxiale (antéropostérieure) est sous le contrôle de la ZPA, au niveau de laquelle est secrétée la molécule signal Sonic Hedgehog (SHH), qui est un morphogène diffusible. C'est son gradient de concentration, progressivement décroissant du bord post-axial du bourgeon à son bord pré-axial qui est responsable de cette polarisation (Chang DT. et al., 1994) (Riddle RD. et al., 1993).

***Polarisation dorso-ventrale***

L'ectoderme dorsal est le troisième centre de signalisation. Plusieurs gènes de la famille des gènes WNT y sont exprimés, en particulier *WNT7A* qui active l'expression du gène *LMX1B* au niveau mésodermique (Riddle RD. et al., 1993 - Yang Y. and Kozin SH., 2009). L'expression de *WNT7A* est, elle-même inhibée par le facteur de transcription EN-1 dont le gène n'est exprimé qu'au niveau de l'ectoderme ventral.

### **Identité des bourgeons de membre**

Le phénotype d'un membre, qu'il soit supérieur ou inférieur, est établi très précocement et dépend de la hauteur somitique où est initié le bourgeon correspondant (Ohuchi H. et al., 1998). C'est le profil, l'organisation, l'expression et/ou la répression des gènes architectes HOX (Homeobox Transcription Genes) ainsi que l'expression du gène *PITX1* uniquement au niveau du membre inférieur, qui vont déterminer l'identité des membres (Minguillon C., Del Buono J. and Logan MP., 2005 - Tanaka M., 2013). Au cours du développement, les gènes des facteurs de transcription T-box, *TBX4* et *PITX1* d'une part, *TBX5* d'autre part, vont contrôler respectivement le développement (Takeuchi JK. Et al., 2003) et la différenciation du membre inférieur et du membre supérieur (Fig. 1.3).



*Figure 1.3 : Informations génétiques présidant à la différenciation des membres supérieurs et inférieurs (Minguillon C., Del Buono J. and Logan MP., 2005)*

Les gènes *HOX* sont également impliqués dans le développement et la modélisation des membres. Ces gènes architectes sont organisés en 4 clusters avec des expressions séquentielles spécifiques suivant un schéma spatio-temporel très précis. Le cluster *HOXD* est le plus impliqué dans le développement des membres. Les molécules *HOX* ont une action souvent redondante, expliquant que, chez l'homme, les variations de l'un ou l'autre de leurs gènes ne soient responsables que d'anomalies des extrémités relativement limitées. Ce ne sont que les délétions complètes du cluster *HOXD* (très exceptionnelles), qui ont été observées responsables d'anomalies réductionnelles sévères des 4 membres.

### 2.1.2 Développement musculaire des membres

Le développement musculaire et vasculaire des membres s'effectue en parallèle du développement squelettique avec une origine embryologique légèrement différente. Les premières cellules précurseurs du muscle sont issues du dermomyotome ventrolatéral des somites adjacents au bourgeon de membre. Elles migrent dans celui-ci, se différencient et prolifèrent de manière à former du tissu musculaire. Les cellules primordiales des tendons viennent ensuite s'aligner entre les éléments squelettiques et les masses musculaires. Les masses musculaires vont alors se différencier en groupes anatomiques précis, le tissu conjonctif s'aligner le long des points de scission et les processus de mort cellulaire commencer.

Les précurseurs musculaires ne possèdent pas de signaux intrinsèques ou prédéterminés de modélisation. On a démontré dans des modèles animaux (souris et poulet) de développement des membres dépourvus de musculature que la modélisation du squelette et du tissu conjonctif ne nécessite en aucun cas la présence de structure musculaire. Les éléments squelettiques, sous le contrôle des gènes *Hox*, se modélisent normalement en l'absence d'éléments musculaires. A l'inverse, la modélisation ultérieure des muscles est dépendante de l'expression de gènes (*Tbx4* et *Tbx5*, voir plus haut) présents dans le tissu conjonctif et les précurseurs des tendons. L'expression des facteurs de transcription *Tcf4* (activité en aval de *Wnt*) et *Fgf4* sont également essentiels à la formation normale des différents muscles du membre. L'interaction entre les muscles, les tendons et les structures osseuses est essentielle pour assurer un développement normal et harmonieux du membre (Pineault KM. and Wellik DM., 2014).

### 2.1.3 Développement des vaisseaux du membre supérieur

Le bourgeon de membre supérieur précoce est irrigué par les 5<sup>ème</sup> à 9<sup>ème</sup> paires des artères cervicales inter segmentaires issues de l'aorte. A la bordure distale du bourgeon de membre, ces vaisseaux constituent ensuite un sinus qui s'étend sous l'AER. Avec la croissance du bourgeon de membre, la 7<sup>ème</sup> artère cervicale inter segmentaire va donner naissance aux artères axillaire et sous-clavière. C'est l'artère axillaire qui va assurer l'essentiel de la vascularisation artérielle du membre en développement. Les autres artères cervicales inter segmentaires régressent et un réseau capillaire se développe dans la partie distale du bourgeon. Un plexus veineux se développe au niveau distal qui va drainer le sang du plexus capillaire. La figure 1.4 résume la progression de la vascularisation artérielle et veineuse du

membre supérieur au cours du développement. On notera que la vascularisation des doigts à partir des arcs palmaires se fait essentiellement par angiogenèse (DeSesso J., 2017).

Enfin, la modélisation vasculaire des membres serait dépendante du développement de l'innervation du bourgeon de membre. Les cellules de Schwann des nerfs primitifs (précurseurs des nerfs fémoraux, sciatiques et fémoraux cutanés) appelés « angio-nerves » sécrètent le VEGF, facteur de croissance qui serait impliqué dans la modélisation de la vascularisation des membres. Les travaux menés sur le développement du membre inférieur, et applicables aux membres supérieurs, nécessitent d'être poursuivis car l'ontogénie de l'innervation est encore mal connue (DeSesso J.,2017).

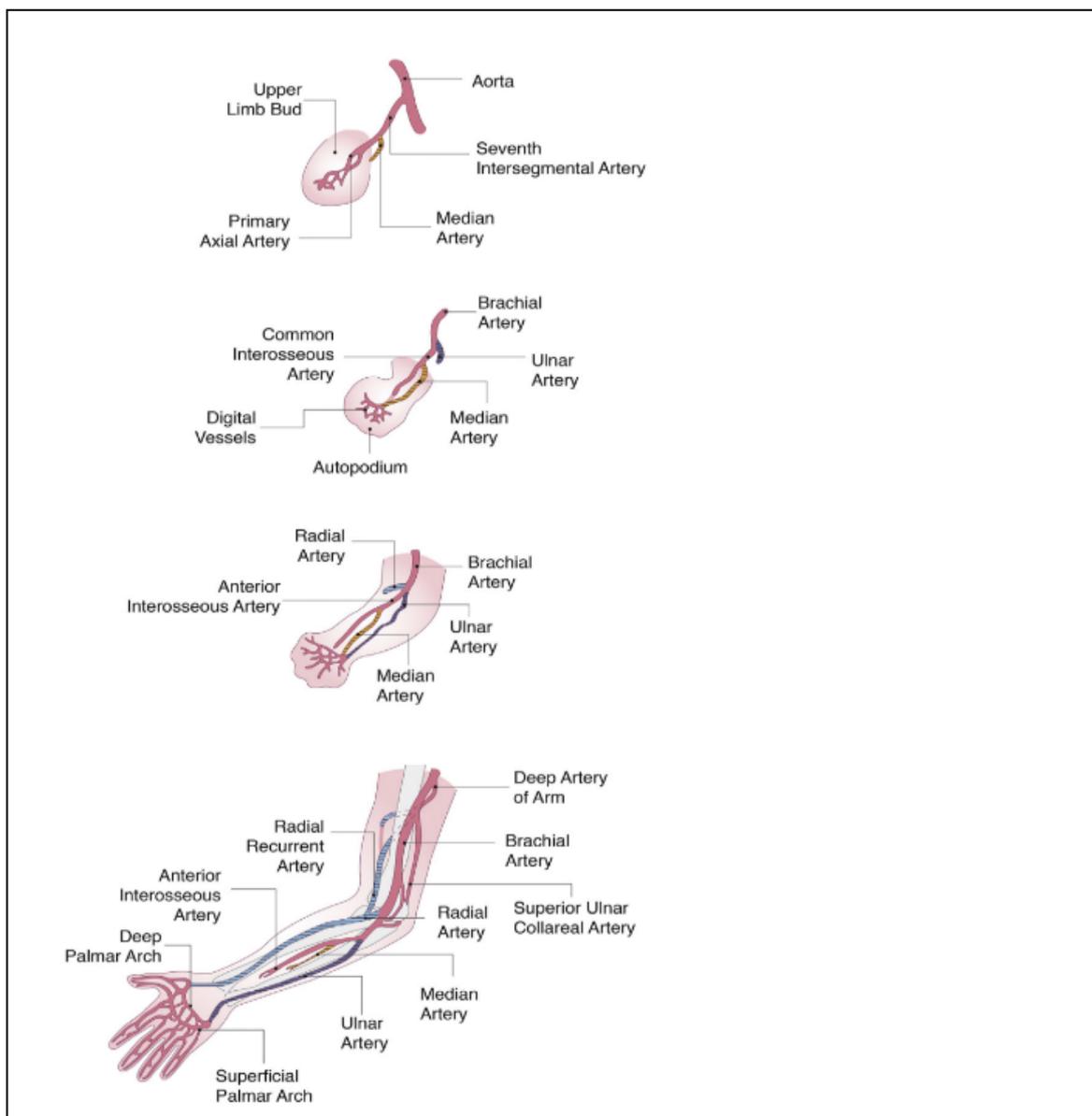


Figure 1.4 : Étapes du développement des vaisseaux du membre supérieur (DeSesso J., 2017)

Enfin, il est important de noter que,

- les molécules impliquées dans le développement des membres sont souvent pléiotropes (elles interviennent dans le développement d'autres tissus). Les mutations des gènes qui les codent sont donc souvent responsables de syndromes malformatifs dans lesquels les anomalies des membres sont associées à d'autres malformations ;
- dans l'espèce humaine comme chez l'animal, les membres sont un très bon modèle de l'importance des éléments non codant régulant l'expression génique. En effet, de nombreuses malformations des membres ont été rattachées à des anomalies de ces éléments ou à la perturbation de leurs interactions avec leurs gènes cibles (Petit F., Sears KE., 2017).

En résumé, le développement des membres fait appel à de nombreuses voies de signalisation intriquées. Les malformations résultant de modifications de ces voies de signalisation peuvent être très variées, réductionnelles ou au contraire additionnelles (polydactylie), voire fusionnelles (syndactylies) (tableau 1).

Tableau 1 – Voies de signalisation durant l'embryogenèse des membres chez les vertébrés (d'après Yang et Kozin 2009<sup>8</sup>) et quelques connaissances plus récentes des anomalies du développement des membres).

Centre de signalisation	Facteurs responsables	Action	Anomalie
Bord épidermique apical (AER)	Fibroblast Growth Factor (FGF) et leurs récepteurs FGFRs, TP63  Gènes Hox	Développement proximo-distal, nécrose interdigitée	Défauts de l'AER : Anomalies transverses. Mains et pieds fendus  Anomalies des FGF et de leurs récepteurs : Nanismes  Gènes <i>HOX</i> : délétions exceptionnelles : anomalies réductionnelles. Mutations : polydactylies / syndactylies
Zone de polarisation (ZPA)	Protéine Sonic Hedghog (SHH) et sa voie de signalisation (GLI3, ZRS ...)	Formation de l'axe pré-postaxial	Main en miroir  Polydactylie, syndactylie, oligodactylie  Anomalies réductionnelles longitudinales
Ectoderme dorsal	Facteur de transcription WNTs, LMX1B	Formation de l'axe dorso-ventral du membre	LMX1B : Nail patella syndrome, anomalies de la face dorsale des membres (ongles, rotules ...)

## 2.2

### 2.3 ATMS : définition et diagnostic

L'agénésie transverse de membre supérieur (ATMS) isolée (un seul membre atteint, pas d'autre tissu/organe impliqué) représente environ un quart des anomalies réductionnelles des membres. Il est essentiel, notamment pour la prise en charge du patient et le conseil génétique à sa famille, d'en établir le diagnostic précis et d'écartier les diagnostics différentiels.

Une ATMS se présente comme une anomalie isolée d'un seul membre, avec un aspect d'amputation transversale, le plus souvent au tiers supérieur de l'avant-bras, parfois associé à la présence d'ébauches de bourgeons de doigts.

Dans le cadre du diagnostic, l'avis d'un généticien syndromologiste est nécessaire pour réaliser l'enquête familiale et environnementale, écartier les diagnostics différentiels et établir le conseil génétique.

L'enquête familiale est essentielle, car plusieurs anomalies réductionnelles des membres à caractère génétique sont caractérisées par un défaut de pénétrance (existence de porteurs sains donnant une impression de « saut de génération »).

La recherche d'éventuels facteurs tératogènes est également importante, car des malformations des membres ont été rattachées à l'effet tératogène de diverses molécules, le meilleur exemple étant celui de la Thalidomide. Cependant, dans ces cas, les malformations touchent habituellement plusieurs extrémités.

L'ATMS doit être distinguée des autres anomalies réductionnelles (WR. Wilcox et al., 2015) et il est important de s'assurer de l'absence de malformation(s) associée(s), même mineure(s), pouvant orienter vers un autre diagnostic.

Les autres anomalies réductionnelles (Fig. 2.1) qui seront écartées sont :

- l'amélie complète ou absence totale du membre, qui est une anomalie exceptionnelle. Lorsqu'elle est bilatérale et atteint les deux membres supérieurs, elle est probablement d'origine génétique, même si la cause n'en est pas identifiée. L'amélie des 4 membres, qui est associée à d'autres malformations est, quant à elle, transmise sur un mode autosomique récessif ;
- les anomalies réductionnelles longitudinales peuvent être pré ou post-axiales. Elles sont très hétérogènes, pouvant être isolées ou plus souvent syndromiques (associées à d'autres malformations). Certaines ont été rattachées à une cause tératogène (par exemple, anomalie déficitaire radiale et embryo-fœtopathie au Valproate). Cependant, une proportion importante d'entre elles a une cause génétique ;
- la phocomélie, dans laquelle le segment distal est appendu à la racine du membre, est, elle aussi, le plus souvent syndromique et à caractère génétique,
- l'ectrodactylie, ou mains/pieds fendus correspond au défaut de développement des rayons médians. Cette affection est très hétérogène. Elle peut être isolée ou intégrée

dans une pathologie poly-malformative. Elle a, le plus souvent, un caractère génétique, mais peut-être l'objet de défauts de pénétrance.

Certaines pathologies peuvent être de diagnostic différentiel plus délicat, surtout en cas d'ATMS distale (Fig. 2.2). Ce diagnostic différentiel est nécessaire pour la prise en charge du patient et de sa famille, car les causes de ces autres pathologies sont de nature différente.

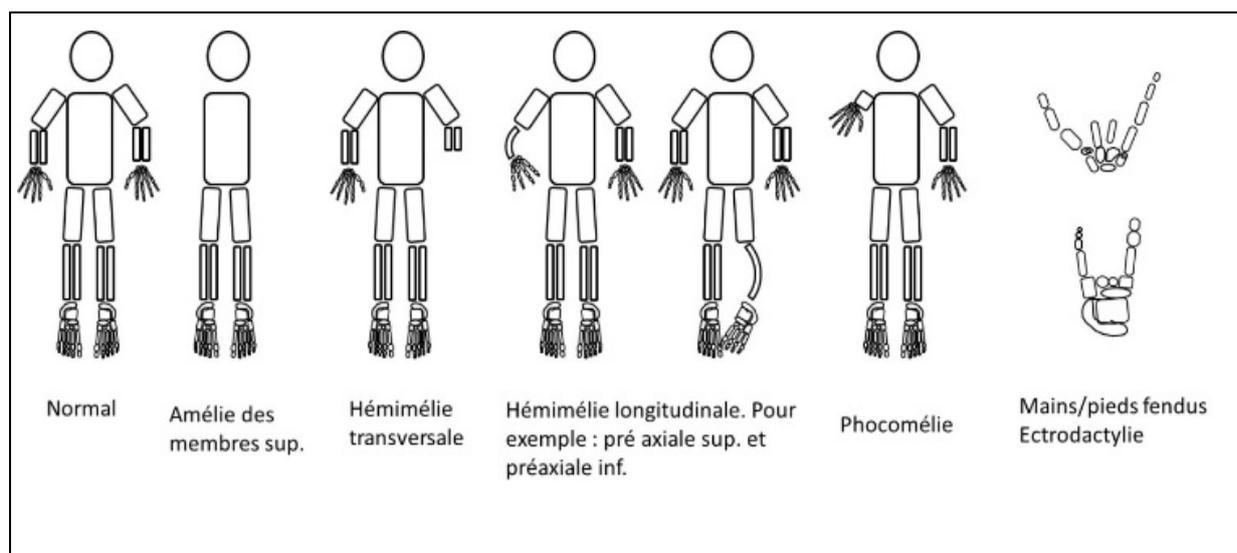


Figure 2.1: Schématisation des anomalies réductionnelles des membres

On écartera par exemple :

- la maladie des brides amniotiques (Fig. 2.2A), qui est liée à la présence de brides au sein du liquide amniotique, responsables de l'amputation de structures distales qui s'étaient initialement développées normalement. L'anomalie peut toucher une ou plusieurs extrémités. Elle est accidentelle ;
- certains aspects d'amputation au niveau des parties distales (doigts) pourraient théoriquement poser la question du diagnostic différentiel des formes distales d'ATMS, mais elles atteignent les quatre membres. Par exemple, la brachydactylie de type B (Fig. 2.2B) et le syndrome d'Adams Oliver (Fig. 2.2C) ;
- enfin, dans le syndrome de Poland (Fig. 2.2D), une anomalie réductionnelle distale d'un seul membre supérieur, pouvant parfois ressembler à une ATMS, est associée à une agénésie d'un ou plusieurs chefs du muscle pectoral. Cette anomalie est accidentelle.



*Figure 2.2 : quelques exemples de diagnostic différentiel des ATMS distales. A : brides amniotiques ; B : brachydactylie de type B ; C : Syndrome d'Adams Oliver ; D : Syndrome de Poland. (A, B, C : iconographie de dossiers expertisés au CHU de Lille. D : JA Buckwalter et AS Shah. Hand 2016)*

Enfin, en cas d'ATMS, l'enquête familiale ne retrouve aucun antécédent comparable et on sait que le risque de récurrence, dans la fratrie et la descendance du patient, n'est pas supérieure à celui de la population générale. Des facteurs de prédisposition ont cependant été décrits, comme le tabagisme (E. Czeizel et al., 1994) ou une thrombophilie maternelle (C. Graziano et al., 2012 - L. Ordal L et al., 2016).

### **Avis et recommandations du CES**

L'ATMS est la plus fréquente des anomalies réductionnelles des membres. Il s'agit d'une anomalie transversale, n'atteignant qu'un membre et isolée. Elle est sporadique et attribuée à un accident vasculaire précoce. Son diagnostic est parfois difficile, du fait des diagnostics différentiels, dont les causes sont de nature différente. Il impose le recours à l'expertise d'un médecin généticien syndromologiste au sein d'un Centre de Référence Maladie Rare (CRMR) Labélisé pour les Anomalies du Développement (CLAD), dont il existe 23 sites répartis sur le territoire (6 sites coordonnateurs et 17 sites constitutifs)

Le diagnostic définitif d'ATMS est du ressort d'une expertise clinique, surtout pour les anomalies distales. L'avis d'un généticien syndromologiste au sein d'un CLAD est indispensable.

Avant d'aboutir à la définition d'un cluster, un système d'alerte pourrait être organisé en deux temps :

- 1ère « alerte » sur les anomalies réductionnelles transversales (Code CIM10 Q71.0 : absence congénitale complète d'un (des) membre(s) supérieur(s) ; Q71.2 : absence congénitale de l'avant-bras et de la main et Q71.3 : absence congénitale de la main et de(s) doigt(s))
- Confirmation du diagnostic d'ATMS après avis d'expertise.

## 2.4 ATMS et bilan génétique

Les ATMS sont attribuées à un accident vasculaire précoce responsable d'apoptose (mort cellulaire) au niveau de la crête ectodermique apicale (AER), petite zone sécrétant les facteurs de croissance nécessaires aux multiplications cellulaires au niveau de la zone mésenchymateuse sous-jacente (appelée zone de progression, PZ).

Cependant, si la question est posée de la réalisation d'analyses génétiques en cas d'ATMS, celle-ci doit probablement l'être sous deux angles :

1. la réalisation d'analyses génétiques peut-elle aider au diagnostic et au conseil génétique familial en cas d'ATMS ?
2. des analyses génétiques, réalisées dans le cadre de la recherche, peuvent-elles aider à identifier la /les cause(s) de ces malformations ?

Avant de répondre à ces questions, il est important de préciser que les progrès récents des techniques ont permis une progression majeure dans les possibilités d'analyse du génome et que la combinaison d'un examen chromosomique sur puce ADN (ACPA, encore appelée CGH array ou SNP-array) et d'un exome « clinique » (screening d'environ 5000 gènes dont les anomalies sont connues pour être associés à une pathologie génétique), voire un exome « recherche » (couverture des 20 000 gènes codant des protéines) est actuellement le gold standard pour l'élucidation d'une anomalie du développement en génétique médicale. A un niveau encore supérieur l'analyse du génome étudie la totalité du capital génétique de l'individu, sachant que les parties codantes (exome) n'occupent que 2% de l'ensemble de l'ADN d'un individu. Cependant, ces analyses complexes nécessitent, le plus souvent, d'explorer conjointement l'ADN du patient et de ses parents indemnes (analyse dite en *trio*), afin d'identifier chez le patient la/les variation(s) génétique(s) non présente(s) chez ses parents. Ces techniques sont coûteuses (6900 € pour l'exome en trio et 1000 € pour l'ACPA, soit environ 8000 € par patient).

Ces études sont susceptibles d'identifier des variations génétiques sans lien avec la question posée, mais conférant un risque pour une autre pathologie (cancer, maladie neurodégénérative, mort subite ...). La gestion de ces « données non sollicitées » pose de lourdes questions éthiques et psychologiques.

Cependant, nous allons tenter de répondre aux deux questions proposées.

#### 2.4.1 La réalisation d'analyses génétiques peut-elle aider au diagnostic et au conseil génétique familial en cas d'ATMS ?

Si un examen clinique soigneux, par un médecin syndromologiste connaissant bien les anomalies des extrémités, a permis de retenir le diagnostic d'ATMS (anomalie strictement unilatérale, d'un seul membre, sans aucune anomalie associée, même mineure, sans argument pour des brides amniotiques et avec un aspect d'amputation transversale), il est connu qu'il s'agit *a priori* d'un accident vasculaire précoce.

Les données épidémiologiques solides indiquent que l'immense majorité des ATMS sont sporadiques et que le risque de récurrence est très faible dans la fratrie et n'est pas augmenté dans la descendance. Ces données plaident pour l'absence de facteurs génétiques/génomiques constitutionnels de prédisposition aux ATMS. En dehors de la recherche de facteurs prédisposant (tabagisme, thrombophilie maternelle) les équipes de Génétique clinique ne prescrivent actuellement pas d'analyse génétique en cas d'ATMS typique et émettent un conseil génétique rassurant.

#### 2.4.2 Des analyses génétiques, réalisées dans le cadre de la recherche, peuvent-elles aider à identifier la /les cause(s) de ces malformations ?

Plusieurs hypothèses pourraient être envisagées dans la genèse des ATMS :

- celle d'une anomalie génétique en mosaïque ne touchant que le membre atteint. Il y a très peu, voire aucun, argument en faveur de cette hypothèse, compte-tenu du caractère transversal de l'anomalie, qui plaide pour un accident disruptif plutôt que génétique. Aucune analyse ne peut conforter cette hypothèse, puisque cela nécessiterait la réalisation d'un exome en *duo* comparant l'ADN du tissu « absent » à celui des autres tissus du patient ;
- celle d'une prédisposition génétique à faible pénétrance, dans un modèle multifactoriel (dont un facteur exogène serait l'un des composants). Cependant, dans ce cas, c'est l'interaction entre un/des facteur(s) génétique(s) de susceptibilité (présent(s) chez le patient mais aussi d'autres membres de sa famille) et un/des facteur(s) exogène(s) qui doit être identifiée. Le nombre de *trios* à analyser pour pouvoir dégager une corrélation significative entre ATMS, marqueur génétique et facteur environnemental serait alors de plusieurs centaines d'échantillons de patients atteints appariés à un groupe témoin ;

difficile à identifier (enfants ayant vécu les premiers mois de gestation dans le même environnement géographique et au cours de la même période).

Celle, enfin, d'une anomalie épigénétique dérégulant un ou plusieurs gène(s) impliqué(s) dans le développement des membres. Cette hypothèse pourrait être testée en étudiant le « méthylome » (étude pangénomique de la méthylation de l'ADN) des patients. Cependant, d'une part ces analyses sont, à l'heure actuelle, encore complexes et très difficiles d'interprétation, d'autre part et surtout, on comprend mal comment une anomalie épigénétique n'aurait d'impact sur la régulation génique qu'au niveau d'un seul des quatre bourgeons de membres

#### **Avis et recommandations du CES**

Il ne semble pas pertinent, en cas de diagnostic avéré d'ATMS par un médecin généticien syndromologiste connaissant bien les malformations des membres, de proposer une analyse génétique dans le cadre du diagnostic et du conseil génétique.

Un projet de recherche de grande ampleur, cherchant à identifier un/des facteur(s) génétique(s) de susceptibilité à un/des facteur(s) exogène(s) pourrait être proposé. Il nécessiterait la constitution d'une importante cohorte de patients analysés en *trio*, en comparaison à une cohorte de patients sains.

**Références :**

- C. Graziano et al. Am J Med Genet Part 2012; 158A:3211–3213.
- Chang DT. et al. Products, genetic linkage and limb patterning activity of a murine hedgehog gene. Development 120:3339-53 (1994)
- DeSesso J.. Vascular ontogeny within selected thoracoabdominal organs and the limbs. Reproductive Toxicology 70 (2017) 3–20
- E. Czeizel et al. BMJ 1994 ;308 :1473-1476
- Florence Petit. Génétique du développement des membres : contribution à son déterminisme moléculaire à partir de modèles d'étude en pathologie humaine. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2014.
- HE. Hoyme et al. J of Pediatr. 1982;101: 839-843
- L. Ordal L et al. Am J Med Genet 2016; 170A:3083–3089.
- Minguillon C., Del Buono J. and Logan MP. Tbx5 and Tbx4 Are Not Sufficient to Determine Limb-Specific Morphologies but Have Common Roles in Initiating Limb Outgrowth. Developmental Cell, Vol. 8, 75–84, January, 2005
- Ohuchi H. et al. Correlation of wing-leg identity in ectopic FGF-induced chimeric limbs with the differential expression of chick Tbx5 and Tbx4. Development 125:51-60 (1998)
- Petit F., Sears KE. and Ahituv N. Limb development: a paradigm of gene regulation. Nat Rev Genet. 18(4):245-258 (2017).
- Pineault KM. and Wellik DM. Hox genes and limb musculoskeletal development. Curr Osteoporos Rep. 2014 Dec;12(4):420-7
- Riddle RD. et al. Induction of the LIM homeobox gene Lmx1 by WNT7a establishes dorsoventral pattern in the vertebrate limb. Cell 83:631-40 (1995)
- Riddle RD. et al. Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA. Cell 75:1401-16 (1993)
- Sulik KK, Bream Jr P, with the assistance of Mr. Tim Poe and Mrs Kiran Bindra. Embryo Images Normal and Abnormal Mammalian Development Tutorial. Educational Technology Group. Disponible à l'URL : [https://syllabus.med.unc.edu/courseware/embryo\\_images/](https://syllabus.med.unc.edu/courseware/embryo_images/). Site internet consulté en juin 2019.
- Takeuchi JK. Et al.. Tbx5 and Tbx4 trigger limb initiation through activation of the Wnt/Fgf signaling cascade. Development 130, 2729-2739 (2003)
- Tanaka M. Molecular and evolutionary basis of limb field specification and limb initiation. Develop. Growth Differ 55, 149–163 (2013)
- Yang Y. and Kozin SH. Cell Signaling Regulation of Vertebrate Limb Growth and Patterning. J Bone Joint Surg Am 91 Suppl 4:76-80 (2009)

- Young JJ and Tabin CJ. Saunders framework for understanding limb development as a platform for investigating limb evolution. *Developmental Biology* 429:401-408 (2017)

### 3. État des lieux de la situation épidémiologique

#### 3.1 Données épidémiologiques européennes : le réseau EUROCAT

##### 3.1.1 Présentation du réseau EUROCAT

Le réseau EUROCAT assure au niveau européen la surveillance de 81 sous-groupes d'anomalies congénitales, en se basant sur les données fournies par plus de 33 registres situés dans divers pays européens. Le nombre de registres transmettant leurs données peut varier d'une année sur l'autre, tout comme le nombre de registres inclus dans les différentes analyses réalisées par le réseau EUROCAT, pour objectiver la situation épidémiologique européenne.

Concernant les anomalies réductionnelles de membre, le réseau EUROCAT présente des données de prévalence à la naissance à l'échelle européenne pour le groupe des réductions de membre congénitales (ie *Limb reduction defect*), et indique également la prévalence des réductions de membre congénitales sans anomalie génétique. Actuellement, le réseau EUROCAT ne propose pas d'estimation, au niveau européen, de la prévalence pour d'autres sous-groupes de réductions de membre congénitales, comme les agénésies transverses du membre supérieur par exemple.

##### 3.1.2 Définitions et méthodes de calcul utilisées

Le réseau EUROCAT définit les réductions de membres congénitales comme l'absence partielle ou totale ou l'hypoplasie sévère de la structure osseuse des membres. Cette définition correspond aux codes Q71 à Q73, de la 10<sup>ème</sup> Classification internationale des maladies (CIM). La prévalence estimée pour l'anomalie « Réduction de membre sans anomalie génétique » est quant à elle estimée en excluant les cas de fœtus ou d'enfant porteur d'une anomalie chromosomique ou génétique.

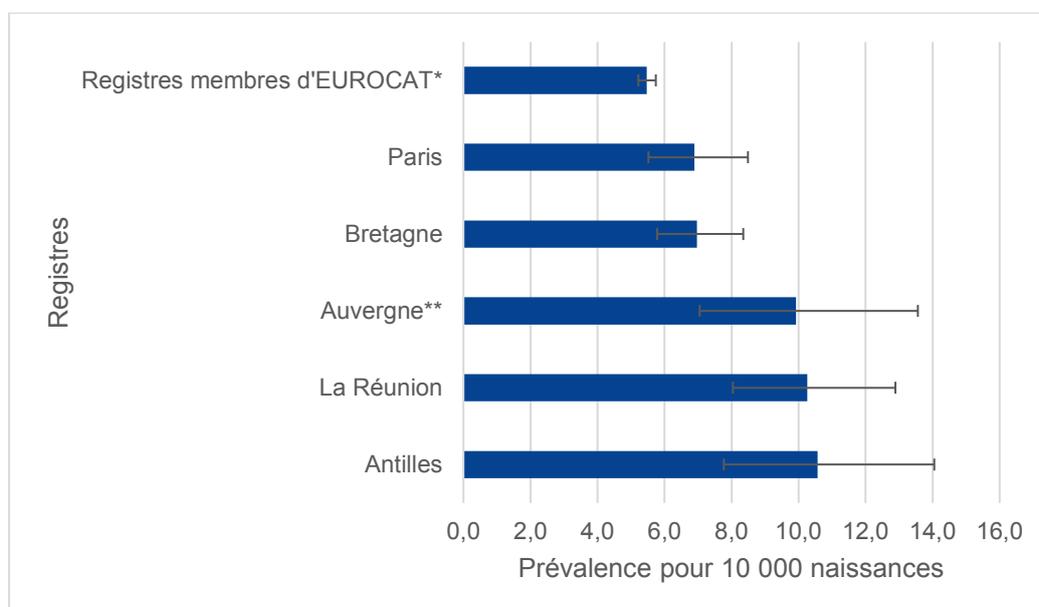
La prévalence est estimée en sommant au numérateur les cas d'enfants nés vivants, les morts foetales après 20 semaines de gestation, ainsi que les interruptions médicales de grossesses, quel que soit l'âge gestationnel et après diagnostic prénatal (EUROCAT website, juin 2019). Toutefois, les interruptions médicales de grossesse étant interdites dans certains pays européens, les registres correspondant à ces territoires ne peuvent transmettre que le nombre de cas d'enfants nés vivants ou mort-nés. Le dénominateur inclut toutes les naissances d'enfants nés vivants et d'enfants mort-nés mais ne comptabilise pas les interruptions médicales de grossesse. Cette différence est considérée comme insuffisante pour entraîner une variation importante de l'estimation de la prévalence.

### 3.1.3 Résultats

Les dernières estimations mises en ligne sur le site d'EUROCAT en 2019 et qui portent sur la période 2013-2017, sont basées sur les données transmises par 35 registres européens, dont 5 registres français<sup>1</sup>. Ces estimations indiquent une prévalence des réductions de membres congénitales à 5,47 cas pour 10 000 naissances (intervalle de confiance à 95% compris entre 5,22 et 5,74) (EUROCAT website, Juin 2019).

La prévalence des réductions de membre sans anomalie génétique a quant à elle été estimée à 4,47 cas pour 10 000 naissances (IC95% : 4,24 – 4,71) (EUROCAT website, Juin 2019).

Les estimations de prévalence pour la période 2013-2017, pour 5 des 6 registres français de surveillance de malformations congénitales, ainsi que la prévalence globale pour l'ensemble des registres membres du Réseau EUROCAT, pour la même période sont représentées, sur la figure 3.1 pour le groupe des réductions de membres congénitales, et sur la figure 3.2 pour les réductions de membre sans anomalie génétique.



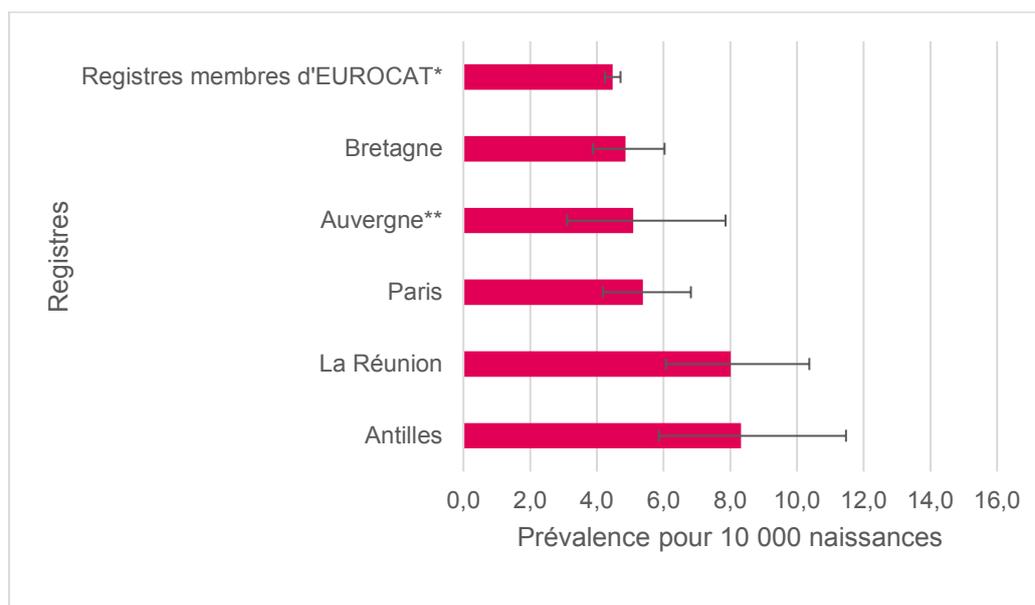
Sources des données EUROCAT, données extraites en juin 2019 (EUROCAT website, 2019)

\*Registres identifiés comme « Full member of the EUROCAT network » transmettant des données individuelles. Le registre REMERA n'a pas procédé à la transmission de ces données pour la période indiquée.

\*\* Les estimations pour le registre de l'Auvergne correspondent à la période 2013-2015

*Figure 3.1 : Prévalence des réductions de membre congénitales, estimée à partir des données pour la période 2013-2017, pour 5 registres français et pour l'ensemble des registres « full members of the EUROCAT network », données extraites du site EUROCAT en juin 2019. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.*

<sup>1</sup> Le Remera n'a pas transmis ces données. Pour le registre de l'Auvergne, ces données concernent la période 2013-2015.



Sources des données EUROCAT, données extraites en juin 2019 (EUROCAT website, 2019)

\*Registres identifiés comme « Full member of the EUROCAT network », transmettant des données individuelles. Le registre REMERA n'a pas procédé à la transmission des données pour la période indiquée.

\*\* Les estimations pour le registre de l'Auvergne correspondent à la période 2013-2015

*Figure 3.2: Prévalence des réductions de membres congénitales sans anomalie génétique, estimée à partir des données pour la période 2013-2017, pour 5 registres français et pour l'ensemble des registres « full members of the EUROCAT network », données extraites du site EUROCAT en juin 2019. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.*

La prévalence des réductions de membres congénitales apparaissait un peu plus élevée pour les registres français, comparée à la prévalence globale estimée pour l'ensemble des registres membres du réseau EUROCAT pour la période 2013-2017 (Figure 3.1). Pour les réductions de membre sans anomalie génétique, cette variabilité entre les prévalences des registres français et la prévalence estimée pour l'ensemble des registres membres du réseau EUROCAT apparaissait plus faible (Figure 3.2). Toutefois, cette comparaison n'a pas fait pour le moment l'objet de tests statistiques. De plus, l'interprétation de cette variabilité entre la prévalence des registres français, et la prévalence estimée au niveau européen, pour la période 2013-2017, doit tenir compte d'un ensemble d'enjeux relatifs aux pratiques de diagnostic et de codage, notamment l'attention accrue des registres et l'amélioration du codage de ces malformations longuement discutées dans les réunions des registres suite aux signalements reçus.

La section suivante est la reproduction traduite de la section portant sur l'analyse des clusters et les tendances temporelles de prévalence des anomalies de membres dans le dernier rapport EUROCAT (Lanzoni et al., 2019) reproduit avec leur autorisation. Pour l'analyse des tendances, les résultats portent sur les données transmises par 20 registres en activité ayant réalisé une surveillance de l'épidémiologie des anomalies réductionnelles de membre congénitales sur la période 2007-2016 et disposant d'au moins 8 années de recueil en continu.

Les analyses de clusters ont, quant à elles, été réalisées pour les années 2015-2016 à partir des données transmises par 11 registres membres d'EUROCAT.

Traduction du rapport EUROCAT, paru en juillet 2019 (Lanzoni et al., 2019) :

«Dans l'analyse effectuée au niveau européen par le réseau EUROCAT, aucun cluster temporel [note des auteurs : de réduction de membre] n'a été identifié au cours de la période 2007-2016<sup>2</sup>. Aucune tendance paneuropéenne significative en matière de prévalence des défauts de réduction du membre n'a été observée au cours des 10 dernières années (Fig. 3.3).

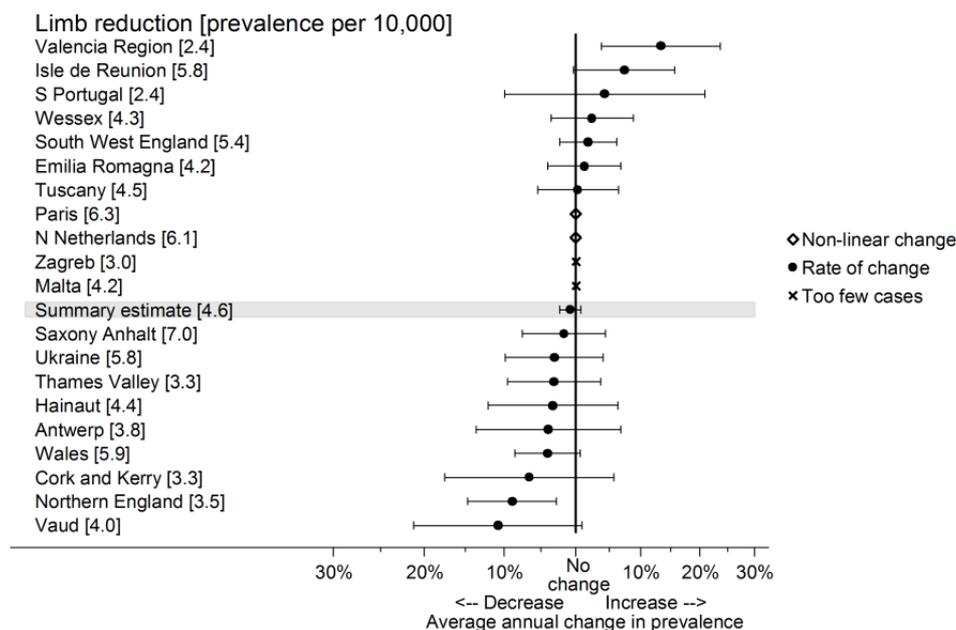


Figure 3.3 : Défauts de réduction du membre - Estimation de la variation annuelle en pourcentage de la prévalence et son intervalle de confiance à 95% pour les registres inclus dans l'analyse de tendance paneuropéenne. Graphique issu du rapport annuel EUROCAT, paru en juillet 2019.

Il n'existe que dans un seul registre une tendance statistiquement significative à la hausse sur les 20 registres analysés, mais la prévalence totale dans ce registre (2,4 pour 10 000 naissances) correspond à la moitié de l'estimation globale paneuropéenne (4,6 pour 10 000 naissances) et est très faible par rapport à la prévalence généralement rapportée dans les autres registres, cette augmentation n'est donc pas préoccupante et est probablement due à une meilleure vérification / meilleure notification des cas localement.

<sup>2</sup> Cette analyse de clusters, sur la période 2007-2016, a été spécifiquement effectuée pour les réductions de membres. Toutefois, la surveillance opérée par EUROCAT sur cette période, n'a pu être complète en raison du transfert des données de l'Université d'Ulster à JRC en 2015.

*Le tableau 3.1 présente la répartition des réductions de membres congénitales, selon le membre atteint par la malformation, par année, pour les 2107 cas inclus dans cette analyse du réseau EUROCAT.*

*Tableau 3.1 : Répartition des 2107 cas inclus dans l'analyse des tendances paneuropéennes décennales, selon le membre atteint par la réduction de membre, par année. EUROCAT, 2007-2016. Tableau issu du rapport annuel EUROCAT, paru en juillet 2019.*

Tous les registres	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Toutes les années
Nbre total de cas	188	224	210	234	203	251	244	233	182	138	2107
% de cas avec seulement un défaut de réduction du membre supérieur	64%	58%	57%	54%	58%	53%	55%	56%	53%	54%	56%
% de cas avec seulement un défaut de réduction du membre inférieur	22%	26%	29%	30%	30%	30%	29%	33%	33%	32%	29%
% de cas avec un défaut de réduction du membre supérieur et inférieur	11%	14%	12%	12%	11%	13%	11%	8%	12%	12%	12%
% de cas avec un défaut de réduction du membre (sans précision de la localisation supérieure ou inférieure)	3%	2%	2%	3%	1%	4%	5%	3%	2%	3%	3%
Prévalence totale (pour 10 000 naissances)	5.26	4.46	4.22	4.64	4.11	5.13	5.24	5.03	3.93	4.04	4.60

Le tableau 3.2 indique le nombre de cas pour chaque type de défaut de réduction des membres sur toute la période de 10 ans et sur deux périodes de cinq ans. La distribution des cas dans les deux périodes de cinq ans a été testée en utilisant le test du chi carré avec 8 degrés de liberté (classe Q719 non incluse) et n'est pas statistiquement significatif à un niveau de 5% (chi carré = 11,1,  $p = 0,197$ ). Cela indique qu'il n'y a aucune indication d'un changement dans le type de défaut de réduction du membre signalé au cours des deux périodes.

*Tableau 3.2 : Nombre de cas signalés par les registres EUROCAT \* pour chaque code de la CIM10 lié à des défauts de réduction du membre supérieur signalés pour la période de 10 ans (2007-2016) et répartition en pourcentage des cas par période de 5 ans (2007-2011 et 2012-2016). Tableau issu du rapport annuel EUROCAT, paru en juillet 2019.*

Code ICD10 du chapitre Q71: Défauts de réduction de membre supérieur	Nbre. de cas 2007-2016	% des Q71*	% des Q71* 2007-2011	% des Q71* 2012-2016
Q710: absence complète congénitale du (des) membre (s) supérieur (s)	32	1.9%	2.4%	1.3%
Q711: absence congénitale du bras et de l'avant-bras en présence de la main	23	1.3%	1.4%	1.3%
Q712: absence congénitale de l'avant-bras et de la main	108	6.3%	6.1%	6.6%
Q713: absence congénitale de la main et du (des) doigt (s)	723	42.3%	43.2%	41.4%
Q714: Défaut de réduction longitudinal du radius	244	14.3%	14.0%	14.6%
Q715: Défaut de réduction longitudinale de l'ulna	89	5.2%	5.5%	4.9%
Q716: Main de pince de homard	89	5.2%	4.6%	5.8%
Q718: Autres défauts de réduction du ou des membres supérieurs	344	20.1%	20.6%	19.7%
Q719: Défaut de réduction du membre supérieur, sans précision	57	3.3%	2.3%	4.5%

*Note:* un cas peut avoir plus d'un code Q

Registres européens inclus dans cette analyse: \* Antwerp, Hainaut-Namur (BE), La Reunion, Paris (FR), Emilia Romagna, Tuscany (IT), Northern Netherlands (NL), Vaud (CH), Zagreb (HR), Malta (MT), South Portugal (PT), Saxony Anhalt (DE), Cork & Kerry (IRL), Northern England, South West England, Thames Valley, Wales, Wessex (UK), Ukraine (UA), Valencia Region (ES).

*Enfin, 17 clusters ont été identifiés dans le rapport annuel, mais aucun cluster de réduction de membre congénitale n'a été détecté parmi les 11 registres inclus dans l'analyse. Aucune tendance paneuropéenne (basée sur les données transmises par 20 registres), ni aucun changement dans le type d'anomalies dans les défauts de réduction du membre supérieur n'est rapportée dans ce rapport annuel du réseau EUROCAT<sup>3</sup>. »*

<sup>3</sup> Ce paragraphe est la reproduction traduite de la section du rapport EUROCAT, avec leur aimable autorisation (Lanzoni et al., 2019).

## 3.2 Données épidémiologiques françaises

### 3.2.1 Périmètre spatio-temporel des analyses

La situation épidémiologique des anomalies réductionnelles de membre congénitales est actuellement estimée en France à partir des données transmises par 5 des 6 registres de surveillance des anomalies congénitales, trois de ces registres se trouvant en France métropolitaine et deux dans les DROM. Pour un registre en France métropolitaine, le REMERA, les données n'ont pas été transmises à Santé publique France sous le format requis de tableaux synthétisant les données agrégées par année, pour chacun des 10 groupes ou sous-groupes d'anomalies réductionnelles de membre congénitales, permettant ainsi leur exploitation et leur analyse au niveau national. Les analyses réalisées portent en partie sur la période 2002-2016. Le début de la période a été fixé à 2002 car à cette date, 3 registres sur les 6 registres actuels étaient en fonctionnement. La fin de la période est fixée à 2016 car les registres ont besoin de deux années pour consolider leurs données. Pour les registres des Antilles et de la Bretagne, les données ne sont disponibles qu'à partir de l'année 2009 et de l'année 2011, respectivement (Tableau 3.3). Les départements couverts par la surveillance et le nombre de naissances totales pour chacun des registres sont également indiqués dans le Tableau 3.3.

*Tableau 3.3: Départements couverts, année de création, et période pour lesquelles les analyses présentées dans ce chapitre ont été réalisées, pour les 6 registres français de surveillance des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.*

Registre	Départements couverts	Année de création	Naissances totales* (2016)	Période pour laquelle les indicateurs sont présentés
Antilles	Martinique, Guadeloupe	2009	8530	2009-2016
Auvergne	Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme	1983	12775	2002-2016
Bretagne	Ile et Vilaine, Côtes d'Armor, Finistère et Morbihan	2011	33 026	2011-2016
Paris	Paris	1981	25 191	2002-2016
La Réunion	Ile de La Réunion	2001	14315	2002-2016
REMER A	Ain (depuis 2011), Isère, Loire, Rhône, Savoie, Haute Savoie (2006-2010)	2006	56228	Données non transmises

\*Le nombre de naissances totales est estimé en sommant le nombre d'enfants nés vivants et d'enfant né sans vie ou mort-nés.

### 3.2.2 Définitions et méthodes de calcul utilisées

Les registres français de surveillance des anomalies congénitales transmettent à Santé publique France le nombre de cas d'enfants nés vivants, d'enfants morts-nés ainsi que le nombre d'interruptions médicales de grossesse pour chacun des 10 groupes ou sous-groupes d'anomalies réductionnelles de membre congénitales suivants :

- les réductions de membre,
- les réductions de membres supérieurs,
- les réductions de membres inférieurs,
- les réductions de membre sans anomalies génétiques connue,
- les agénésies transverses des membres,
- les agénésies transverses des membres isolées,
- les agénésies transverses des membres supérieurs,
- les agénésies transverses des membres supérieurs isolées,
- les agénésies transverses des membres inférieurs,
- et les agénésies transverses des membres inférieurs isolées.

Les définitions utilisées par les registres français et les codes de la 10<sup>ème</sup> Classification internationale des maladies (OMS ICD 10, 1994) sont présentées dans la figure ci-après (figure 3.4)

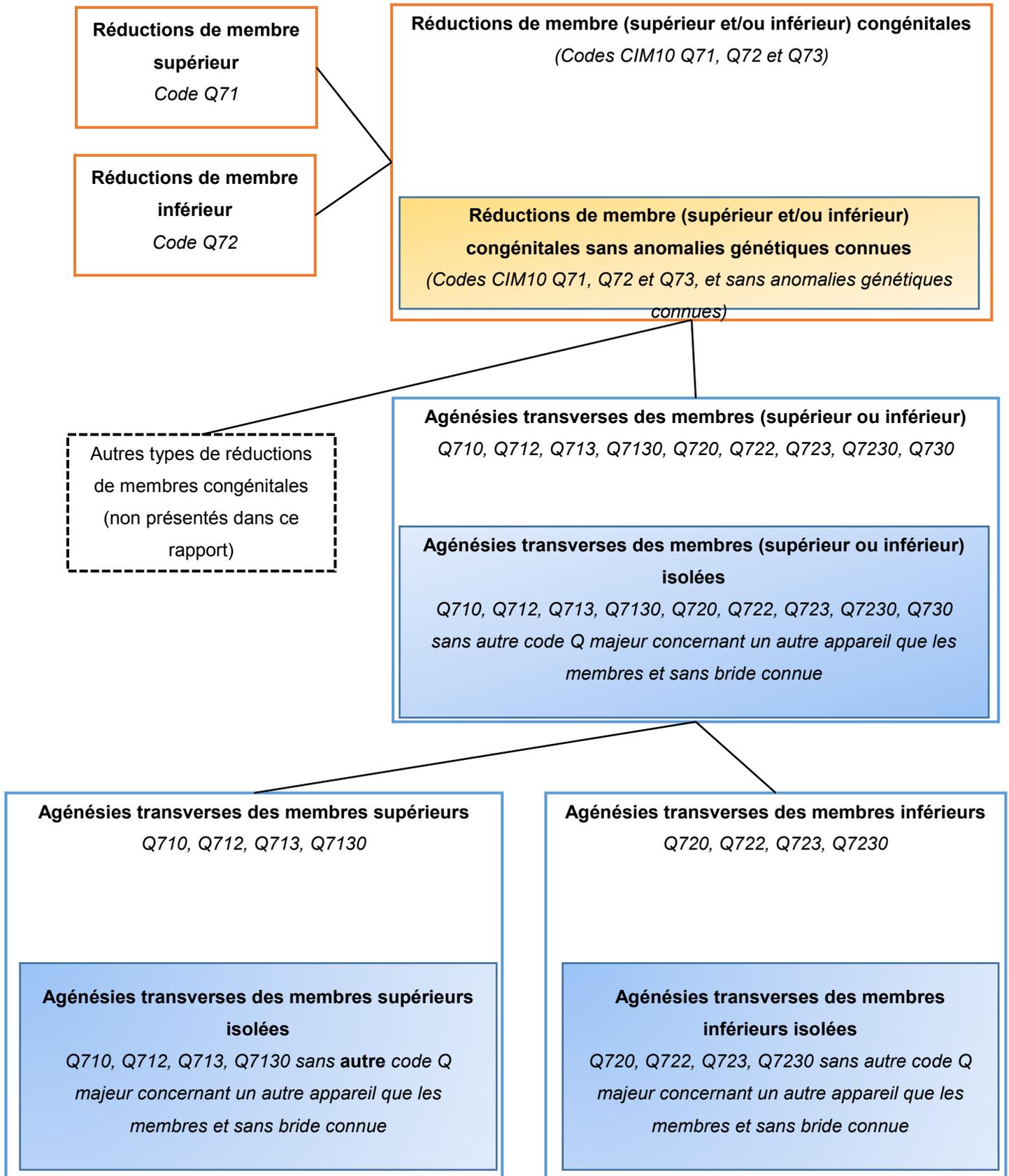


Figure 3.4 : Définitions utilisées par les registres français de surveillance des anomalies congénitales pour chacun des 10 groupes ou sous-groupes d'anomalies réductionnelles de membre congénitale et leur code CIM correspondant. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

Dans ce chapitre vont être présentées :

- 1) la prévalence de chacun de ces 10 groupes ou sous-groupes d'anomalies réductionnelles de membre congénitales, par registre, pour la période 2009-2016, pour 5 des 6 registres français,
- 2) la prévalence de chacun de ces 10 groupes ou sous-groupes d'anomalies réductionnelles de membre congénitales, par registre, et par année, pour la période 2002-2016 pour les registres de l'Auvergne, de Paris, et de La Réunion, et à partir de 2009 et de 2011 pour les Antilles et la Bretagne, respectivement (en Annexe 5 à 14),
- 3) l'estimation des pourcentages d'enfants nés vivants, d'enfants mort-nés et d'interruption médicale de grossesse pour chacun de ces 10 groupes ou sous-groupes d'anomalies réductionnelles de membre congénitales, pour la période 2009-2016, à partir des données transmises par 5 des 6 registres de surveillance des anomalies congénitales.

La prévalence pour ces 10 groupes ou sous-groupes d'anomalies réductionnelles de membre congénitales est estimée en utilisant la formule suivante :

$$\text{Prévalence pour 10 000 naissances} = \frac{\text{Nombre de cas (NV+MN+IMG)} \times 10\,000}{\text{Nombre de naissances totales}}$$

- Cas = Cas d'anomalie congénitale dans la population
- NV = Naissance vivante
- MN (mort-né) = Décès fœtal à partir de 20 semaines de gestation
- IMG = interruption médicale de grossesse pour anomalie fœtale après diagnostic prénatal, quel que soit l'âge gestationnel.

Concernant le dénominateur, pour chaque zone registre, les données Insee sont utilisées pour quantifier les naissances totales et les naissances vivantes.

Les intervalles de confiance sont calculés à l'aide de la distribution de Poisson (Bégaud et al., 2005).

Les proportions d'enfants nés vivants, d'enfants mort-nés, et d'interruption médicale de grossesse parmi les cas rapportés par les registres pour chacun des 10 groupes ou sous-groupes d'anomalies réductionnelles de membre congénitale sont calculées comme suivant :

Pourcentage d'enfants nés vivants parmi les cas =  $\frac{\text{nombre des cas nés vivant}}{\text{Ensemble des cas (NV+MN+IMG)}} \times 100$

Pourcentage d'enfants mort-nés parmi les cas =  $\frac{\text{nombre des cas (MN)}}{\text{Ensemble des cas (NV+MN+IMG)}} \times 100$

Pourcentage d'IMG parmi les cas =  $\frac{\text{nombre des cas (IMG)}}{\text{Ensemble des cas (NV+MN+IMG)}} \times 100$

Les intervalles de confiance des proportions sont calculés à l'aide de la distribution binomiale (Agresti et al., 1998).

### 3.2.3 Résultats

#### 3.2.3.1 Prévalence pour 10 000 naissances, par registre, pour chacun des 10 groupes ou sous-groupes d'anomalies réductionnelles de membre congénitales

Pour la période 2009-2016, la prévalence des réductions de membre congénitales variait de 6,1 cas pour 10 000 naissances pour le registre de l'Auvergne à 8,0 cas pour 10 000 naissances pour le registre des Antilles (Tableau 3.4). Comme évoqué dans la section 3.1.3 de ce chapitre, la prévalence au niveau européen estimée par le réseau EUROCAT était de 5,47 cas pour 10 000 naissances.

Concernant la prévalence des réductions de membre congénitales sans anomalie génétique connue, la prévalence la plus faible pour la période 2009-2016 était observée pour le registre de l'Auvergne (4,4 cas pour 10 000 naissances), et la plus élevée était observée pour le registre de La Réunion, pour cette même période (6,3 cas pour 10 000 naissances) (Tableau 3.4). La prévalence des réductions de membre sans anomalie génétique, observée au sein du réseau EUROCAT pour la période 2013-2017, était quant à elle égale à 4,47 cas pour 10 000 naissances (Section 3.1.3).

Concernant les agénésies transverses du membre supérieur, la prévalence observée variait de 2,2 cas pour 10 000 naissances pour le registre de Paris, à 3,3 cas pour 10 000 naissances pour le registre de La Réunion (Tableau 3.4).

Enfin, pour la période 2009-2016, la prévalence des agénésies transverses du membre supérieur isolées variait de 0,8 cas pour 10 000 naissances, pour le registre de l'Auvergne à 1,6 cas pour 10 000 naissances pour le registre des Antilles (Tableau 3.4).

Les prévalences par registre, pour la période 2009-2016, pour les 6 groupes restants sont également présentées dans ce Tableau 3.4.

*Tableau 3.4 : Prévalences pour 10 000 naissances et leurs intervalles de confiance à 95% de 10 groupes ou sous-groupes d'anomalies réductionnelles de membre congénitales, pour la période 2009-2016, par registre, pour 5 registres français de surveillance des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.*

Sous-groupes de malformation	Registres											
	Antilles		Auvergne		Bretagne*		Paris		Remera**		Réunion	
Réduction de membre	8,0	(6,2-10,3)	6,1	(4,7 - 7,7)	7,7	(6,6 – 9,0)	6,8	(5,7 – 8,0)			7,9	(6,4 - 9,7)
Réduction des membres supérieurs	6,1	(4,5- 8,1)	5,1	(3,8 - 6,6)	6,3	(5,2 - 7,4)	4,4	(3,5 - 5,4)			5,3	(4,1 - 6,8)
Réduction des membres inférieurs	3,2	(2,1 - 4,8)	1,6	(0,9 - 2,5)	2,3	(1,7 – 3,0)*	3,0	(2,3 - 3,8)			3,2	(2,3-4,4)
Réduction de membre sans anomalies génétiques connues	6,1	(4,5 - 8,1)	4,4	(3,3 - 5,8)	5,8	(4,8 - 6,9)	5,8	(4,9 – 7,0)			6,3	(4,9 - 7,9)
Agénésies transverses des membres	3,8	(2,5 - 5,4)	3,2	(2,2 - 4,5)	3,4	(2,7-4,3)	3,2	(2,4 – 4,0)			4,5	(3,4-5,9)
Agénésies transverses des membres isolées	1,6	(0,8 - 2,7)	1,0	(0,5 - 1,8)	1,9	(1,4 - 2,6)	1,0	(0,6 - 1,5)			1,4	(0,8-2,3)
Agénésies transverses des membres supérieurs	2,7	(1,7 - 4,2)	2,9	(2,0 - 4,2)	2,6	(2,0 - 3,4)	2,2	(1,6 - 2,9)			3,3	(2,3 - 4,5)
Agénésies transverses des membres supérieurs isolées	1,6	(0,8 - 2,7)	0,8	(0,4 - 1,6)	1,5	(1,0 - 2,1)	0,7	(0,4 - 1,2)			1,0	(0,5-1,7)
Agénésies transverses des membres inférieurs	1,3	(0,6 - 2,4)	0,6	(0,2 - 1,2)	1,3	(0,8 - 1,9)	1,3	(0,9 - 1,9)			1,8	(1,1-2,8)
Agénésies transverses des membres inférieurs isolées	0,3	(0,0 - 0,9)	0,2	(0,0 - 0,7)	0,4	(0,2 - 0,8)	0,2	(0,1 - 0,5)			0,2	(0,0-0,6)

\*Pour la Bretagne, ces prévalences ont été estimées pour la période 2011-2016 (période de disponibilité des données)

\*\*Les données n'ont pas été transmises

Les annexes numérotées de 5 à 14 décrivent la prévalence par année et par registre pour chacun des 10 groupes ou sous-groupes d'anomalies réductionnelles de membre congénitale. Le nombre de cas (enfants nés vivants, mort-nés, et d'interruption médicale de grossesse) pour chacun des 10 groupes ou sous-groupes d'anomalies réductionnelles de membre congénitales, ainsi que le nombre de naissances totales par année et par registre sont également présentés dans ces annexes.

### **Interprétation des résultats présentés**

La variabilité des prévalences observées entre les différents registres français et les estimations à l'échelle européenne par le réseau EUROCAT, et la variabilité temporelle pour ces 10 groupes de malformations doivent être interprétées avec prudence. D'une part, les différences observées sur ces estimations ponctuelles sont relativement faibles et ces prévalences n'ont pas fait l'objet de comparaison avec des outils statistiques appropriés. D'autre part, les raisons possibles de telles variabilités observées peuvent être multiples. En effet, un élément capital à considérer est le fait que les données épidémiologiques fournies par les registres sont issues des diagnostics réalisés par les cliniciens exerçant dans les différentes structures de santé, et de leur description clinique. Ainsi une hétérogénéité dans les pratiques de dépistage, de diagnostic et de description clinique entre les différents professionnels ou structures transmettant leurs données aux registres peut ainsi entraîner une variation dans la classification des cas (par exemple entre ATMS et agénésie longitudinale du membre supérieur), et une variabilité des prévalences observées, entre les registres, et au cours du temps.

- L'amélioration des pratiques de dépistage et de diagnostic peut entraîner une augmentation du nombre de cas transmis aux registres, et ainsi entraîner une variation de la prévalence observée.
- Pour valider les diagnostics, les registres ont besoin de disposer des différentes sources d'information. Pour recueillir de manière exhaustive les cas porteurs de malformations surveillées, les registres doivent donc pouvoir s'appuyer sur un réseau efficace de remontées des cas par les structures de santé. Une hétérogénéité dans le fonctionnement de ces réseaux entre les registres peut également entraîner une variabilité des prévalences observées.

- Un autre élément important à considérer est la complexité posée par le diagnostic de certaines malformations. Pour affirmer le caractère isolé des malformations, l'absence d'anomalie génétique, d'autres malformations et de brides amniotiques doit être indiquée. Or, ces différents éléments peuvent être confirmés ou infirmés au cours du suivi de l'enfant, et être transmis ou non aux différents registres. Le risque de biais de classification, lié à la complexité de ces diagnostics, peut ainsi varier d'un registre à l'autre, selon la mise à disposition de ces informations aux registres.
- Au vu du très faible nombre des cas, les évolutions temporelles doivent être interprétées avec prudence. L'estimation ponctuelle des prévalences pour l'année 2016, supérieure à celles des années précédentes, a ainsi été observée pour le registre des Antilles, pour les réductions de membres (Annexe 5, Tableau 1), les réductions de membre sans anomalies génétiques connues (Annexe 8, Tableau 1), et les réductions du membre supérieur (Annexe 6, Tableau 1). Pour le registre de La Réunion, comparées à celles des années précédentes, les estimations ponctuelles des prévalences apparaissaient plus élevées pour l'année 2016, pour les réductions de membres sans anomalies génétiques connues (Annexe 8, Tableau 1), les agénésies transverses de membre (Annexe 9, Tableau 1), et les agénésies transverses de membre supérieur (Annexe 11, Tableau 1). Au vu des très faibles effectifs, et donc d'une grande fluctuation d'échantillonnage, ces estimations ponctuelles plus élevées pour l'année 2016 ne peuvent actuellement faire l'objet d'interprétation. Afin de pallier cette limite méthodologique liée au très faible nombre de cas, les prévalences vont prochainement être estimées en regroupant les cas observés sur deux ou trois années, cette méthodologie étant celle préconisée par le réseau EUROCAT.

Les caractéristiques des populations varient grandement d'un registre à l'autre, et certaines de ces caractéristiques, comme le niveau socio-économique ou l'ethnie (Husain et al., 2008) ont été identifiés comme des facteurs de risque potentiellement liés à la survenue de réduction de membre.

Enfin, des différences entre les caractéristiques des milieux de vie des populations résidant dans les zones couvertes par les différents registres pourraient également être liées à la variabilité des prévalences observées entre les différents registres. Cette hypothèse doit être envisagée en tenant compte des réponses apportées aux précédents enjeux soulevés.

### 3.2.3.2 Estimation des pourcentages d'enfants nés vivants, mort-nés et d'interruption médicale de grossesse<sup>4</sup> pour chacun des 10 groupes ou sous-groupes d'anomalies réductionnelles de membre congénitales, pour la période 2009-2016

Sur la période 2009-2016, la proportion d'IMG différait selon le sous-groupe de réduction de membre, variant de 14% pour les grossesses concernées par une ATMS isolée, à un peu moins de la moitié des grossesses pour lesquelles une agénésie transverse du membre inférieur avait été diagnostiquée (Tableau 3.5).

*Tableau 3.5: Distribution des issues de grossesses pour chacun des 10 groupes ou sous-groupes d'anomalies réductionnelles de membre congénitales, estimée pour la période 2009-2016, à partir des données transmises par 5 des 6 registres français de surveillance des anomalies congénitales\*. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.*

Sous-groupes de malformation	Issues de grossesse					
	Naissance vivante		Mort-nés		IMG	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Réduction de membre	280	53,4	14	2,7	230	43,9
Réduction des membres supérieurs	201	51,9	12	3,1	174	45,0
Réduction des membres inférieurs	101	53,4	4	2,1	84	44,5
Réduction de membre sans anomalies génétiques connues	254	61,7	11	2,7	147	35,6
Agénésies transverses des membres	161	63,1	7	2,8	87	34,1
Agénésies transverses des membres isolées	86	86,0	0	0,0	14	14,0
Agénésies transverses des membres supérieurs	126	65,3	7	3,6	60	31,1
Agénésies transverses des membres supérieurs isolées	68	86,1	0	0,0	11	13,9
Agénésies transverses des membres inférieurs	47	51,6	1	1,1	43	47,3
Agénésies transverses des membres inférieurs isolées	14	73,7	0	0,0	5	26,3

\*Informations non transmises par le Remera. Données disponibles pour la Bretagne pour la période 2011-2016.

### Interprétation des résultats présentés

En France, le code de la Santé publique stipule qu'une interruption médicale de grossesse peut être proposée lorsque « la grossesse met gravement en danger la santé de la femme enceinte, ou si l'enfant à naître est atteint d'une affection d'une particulière gravité et incurable

<sup>4</sup> La validation du diagnostic de la malformation peut être soumise à plus d'incertitude lorsque la grossesse est interrompue médicalement, qu'en cas de naissance vivante où l'enfant rencontre au cours de sa vie plusieurs professionnels qui confirment ou infirment le diagnostic initialement établi.

au moment du diagnostic »<sup>5</sup>. Cette décision est le fruit d'un consensus entre la décision des parents et d'une équipe pluridisciplinaire de professionnels, composée de plusieurs membres d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN) et d'un spécialiste de la pathologie.

L'interprétation de ce texte juridique, dans le cadre des réductions de membres congénitales, place donc les parents et les professionnels des CPDPN face à des questionnements éthiques, nécessitant des échanges et la délivrance d'une information claire et adaptée.

La proportion observée d'IMG était plus faible dans le groupe de fœtus porteurs d'une ATMS isolée (sans anomalie génétique associée, sans autre malformation et sans présence d'une bride amniotique), que dans le groupe des enfants porteurs d'une agénésie transverse du membre supérieur (dans ce groupe, la malformation étant ou non associée à la présence d'une anomalie génétique, d'une autre malformation, et à la présence de brides amniotiques) ; 14% et 31% respectivement (Tableau 3.5). La présence d'une autre malformation ou d'une anomalie génétique associée pourrait ainsi être l'un des facteurs motivant la décision d'interrompre la grossesse.

Ces hypothèses nécessitent d'être interprétées avec prudence ; basés sur les données transmises par 5 registres, les résultats ne peuvent faire l'objet d'une extrapolation nationale, la décision d'IMG dans le cadre d'anomalies réductionnelles semblant différer d'un CPDPN à l'autre (Pons et al., 2005). Toutefois, elles sont en accord avec celles soulevées en 2003, par les auteurs d'une étude multicentrique française, s'intéressant au devenir de 103 fœtus porteurs d'une anomalie réductionnelle de membre (Pons et al., 2005). Dans ces travaux, les auteurs suggéraient le rôle prépondérant joué par la présence d'anomalies associées, et l'atteinte de plusieurs membres dans la décision d'interrompre la grossesse.

Les résultats issus de l'exploitation des données des registres pour la période 2009-2016 ont mis en évidence une proportion plus élevée d'interruption médicale de grossesse dans le groupe de fœtus ou d'enfant porteur d'une agénésie transverse isolée du membre inférieur, comparé à celui des cas porteurs d'agénésie transverse isolée du membre supérieur (26% vs 14%) (Tableau 3.5). Le membre atteint pourrait donc être également un des facteurs motivant la décision d'interrompre la grossesse, le pronostic fonctionnel étant plus sévère lorsque l'amputation transversale concerne le membre inférieur, comparé au membre supérieur. Les échanges menés entre les experts, issus de leur expérience au sein des CPDPN, ont mis en évidence qu'une détresse maternelle importante pouvait également conduire à l'acceptation d'une demande d'interrompre la grossesse.

---

<sup>5</sup> Code de la Santé publique (articles L2213-1 à L2213-3, et articles R2213-1 à R2213-6.

### 3.2.4 Conclusion

Dans ce chapitre, la présentation des données de prévalence au niveau européen, par les données du réseau EUROCAT, et au niveau national, à l'aide des données transmises par 5 des 6 registres, permet d'appréhender la situation française au regard de la situation européenne pour le groupe des réductions de membres, qui inclut différents sous-groupes d'anomalies dont les mécanismes de survenue peuvent différer<sup>6</sup>. Pour la période 2013-2017, la prévalence des réductions de membre congénitales apparaissait légèrement plus élevée en France que dans le reste des autres pays européens, mais cette comparaison n'a pas fait pour le moment l'objet de tests statistiques appropriés aux très faibles effectifs. L'interprétation des données de prévalence entre les registres français doit également être réalisée avec prudence en l'absence de comparaison statistique, elle doit de plus tenir compte des enjeux qui ont été précédemment soulevés dans cette section (imprécision différentielle de diagnostic, hétérogénéité dans les pratiques de dépistage, de diagnostic, différence de fonctionnement entre les registres, hétérogénéité dans les données transmises à EUROCAT). Si une différence entre les prévalences rapportées par les registres était observée, le rôle des différents facteurs, notamment ceux relatifs aux caractéristiques de la population et au milieu de vie devrait être étudié. Pour assurer la qualité et l'exhaustivité des données transmises à l'échelle nationale comme à l'échelle européenne, les problématiques relatives au diagnostic, au codage, et à la remontée des cas de fœtus ou d'enfant porteurs de malformations congénitales auprès des registres doivent absolument être appréhendées.

---

<sup>6</sup> Il est important de noter qu'en revanche, en cas de cluster, la classification par cause étiologique est primordiale, afin de s'assurer que les cas soient bien semblables, et que la malformation dont ils sont porteurs, puisse être liée au même facteur de risque pour ces différents cas.

**Avis et recommandations du CES**

- Porter une attention accrue aux moyens à mettre en œuvre pour s'assurer de la qualité de ces données, en standardisant notamment les pratiques de codages entre les registres.
- Pouvoir disposer d'une transmission des données de l'ensemble des registres français à Santé publique France, pour permettre d'objectiver rapidement la situation épidémiologique au niveau national.
- Transmettre les données de l'ensemble des registres français au réseau EUROCAT, assurant la surveillance épidémiologique des malformations congénitales au niveau européen.
- Disposer d'outils statistiques adaptés aux enjeux méthodologiques de l'épidémiologie des malformations congénitales (notamment les très faibles effectifs).

**Références :**

- Agresti A, Coull BA. Approximate is better than “Exact” for Interval Estimation of Binomial Proportions. *The American Statistician*, Vol. 52, No. 2 (May, 1998), pp. 119 - 126.
- Bégaud B, Martin K, Abouelfath A, Tubert - Bitter P, Moore N, Moride Y. Any easy to use method to approximate Poisson confidence limits. *European Journal of Epidemiology* 20: 213 – 216, 2005.
- European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies. Calculation of Prevalence and their 95% Confidence Intervals. <http://www.eurocat-network.eu/newprevdata/Calculations%20of%20Prevalence%20and%20CIs.pdf>  
Dernier accès jan 2019.
- European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies. Calculation of Prevalence and their 95% Confidence Intervals.  
- Disponible à l'adresse :  
- <http://www.eurocat-network.eu/newprevdata/Calculations%20of%20Prevalence%20and%20CIs.pdf>  
Dernier accès jan 2019.
- European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies. Prevalence tables, prenatal detection rates, and reports on statistical monitoring of congenital anomalies. Disponible à l'adresse: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data>. Dernier accès juin 2019.
- Husain R, Langlois P.H, Sever L.E, Gambello M.J. Descriptive epidemiologic features shared by birth defects thought to be related to vascular disruption in Texas, 1996-2002. *Birth defects research A Clin Mol Teratol* Volume 82, No.6, 435-40, 2008.
- Lanzoni M, Morris J, Garne E, Loane M, Kinsner-Ovaskainen. European Monitoring of Congenital Anomalies: JRC-EUROCAT Report on Statistical Monitoring of Congenital Anomalies (2007-2016), European Commission, Ispra, JRC116876, 2019.
- OMS, *ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth Revision*, vol. 3, Genève, World Health Organization, 1994 <https://icd.who.int/browse10/2016/en>. Dernier accès jan 2019.
- Pons J.C, Valat A.S, Oury J.F, Descamps P, Gaucherand P, Pontonnier N, Piliard D. Prise en charge de 103 anomalies réductionnelles de membre : une étude du Club Francophone de Médecine Fœtale. *J Gynecol Obst Bio Reprod/ Volume* 34, n°2, 2005.

## 4. Clusters

### 4.1 Signalements reçus et traitement

#### 4.1.1 Signalements reçus

Trois cas groupés d'agénésie transverse des membres supérieurs (ATMS) ont été signalés dans des zones géographiques restreintes de trois départements, l'Ain, le Morbihan et la Loire-Atlantique.

- **Le département de l'Ain**

- En 2010, un premier signalement de deux enfants porteurs d'une agénésie transverse des membres supérieurs est rapporté à l'ARS par un médecin. Il s'agit d'enfants nés et résidant dans deux communes proches. L'ARS sollicite la cellule en région de Santé publique France, qui débute l'enquête avec le Registre des malformations en Rhône-Alpes (Remera). Cette première investigation n'a pas permis de conclure quant à l'existence d'un agrégat spatio-temporel.
- Le 3 octobre 2014, le Remera signale à l'ARS Rhône-Alpes de nouveaux enfants porteurs d'agénésie transverse des membres supérieurs géographiquement proches des premiers cas signalés en 2010 dans le département de l'Ain. L'ARS saisit la cellule en région Rhône-Alpes qui met en place une nouvelle enquête avec le Remera, qui décidera au regard des conclusions de la cellule en région de réaliser sa propre analyse statistique. (Santé publique France, 2018 ; Remera, 2018).
- Au total, 7 enfants nés entre 2009 et 2014 dans 7 communes différentes du département de l'Ain localisées dans un rayon de 25 km ont été identifiés par le Remera comme porteurs d'agénésies transverses des membres supérieurs. À l'automne 2018, le Remera a signalé un 8ème enfant dans la presse. En mars 2019, la présidente du conseil scientifique de Remera a indiqué dans une publication dans la Revue du praticien, que « sur la période 2006 à 2016, Remera a identifié 13 ATIMS (agénésies transverses isolées du membre supérieur) dans l'Ain, dont 8 qui constituent le cluster, et les 5 autres correspondent à des cas dits « attendus » (quand la main est manquante, la prévalence attendue est de 1/10 000 naissances). » (Gnansia E, 2019)

- **Le département de Loire-Atlantique**

Trois enfants présentant une agénésie transverse du membre supérieur et fréquentant une même école maternelle, ont été signalés le 5 février 2013 à la plate-forme de veille et d'alerte de l'ARS des Pays de la Loire, par un médecin rééducateur du CHU de Nantes. L'ARS a transmis le signalement à la cellule en région du Pays de la Loire qui a réalisé l'investigation (Ollivier R et al, 2018).

- **Le département du Morbihan**

Trois enfants présentant une agénésie transverse du membre supérieur et résidant dans la même commune (Guidel) ont été signalés le 15 décembre 2015 par le registre breton à la cellule en région Bretagne. L'investigation a été réalisée conjointement par la Cire et le registre. La recherche active des cas a identifié un quatrième enfant porteur d'une ATMS (Gagnière B, Rouget F, 2018).

#### 4.1.2 Traitement des signaux initiaux en Loire Atlantique, dans l'Ain et le Morbihan

##### 4.1.2.1 Méthode d'investigation des agrégats

À la suite des signalements enregistrés dans ces trois départements dans trois régions différentes, les investigations ont été menées selon la méthode décrite dans le guide d'investigation des cas d'agrégats spatio-temporels publié par l'InVS en 2006. (InVS, 2005) Ce guide présente les grandes étapes d'une investigation à l'instar de ce qui est décrit dans d'autres guides d'investigation d'agrégats à l'échelle internationale (Public Health England, 2019 ; California birth defects monitoring program, 2009 ; Posada de la Paz M et al., 2017; Williams LJ, 2002 ; Centers for Diseases Control and Prevention, 2013 ). Les investigations réalisées pour chaque suspicion de cas groupés avaient pour objectifs de valider les cas (s'assurer qu'il s'agit bien d'un cas d'ATMS isolée c'est-à-dire sans présence de bride amniotique ni autre malformation), d'établir dans quelle mesure les regroupements de ces cas de malformations pouvaient être dus ou non au hasard (i.e constituer ou non un agrégat et un excès de cas) et de rechercher une possible cause commune des malformations. Les parents d'enfant porteur d'une ATMS ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire en vue d'identifier d'éventuelles expositions domestiques, médicamenteuses et professionnelles de la mère et du père pendant la grossesse. Par ailleurs, les bases de données Basol et Basias ont été consultées afin de rechercher d'éventuelles sources de pollution à proximité des domiciles. Enfin, les périodes à risque lors de la grossesse des mères ont été confrontées aux périodes d'épandage de pesticides sur les cultures locales majoritaires et d'éventuels signaux issus de la surveillance de la santé animale ont été recherchés dans le Morbihan. Le détail de ces

investigations peut être retrouvé dans les trois rapports d'investigation. (Ollivier R et al, 2018 ; Santé publique France, 2018 ; Gagnière B, Rouget F, 2018)

#### 4.1.2.2 Résultats des investigations initiales

Concernant la validation des cas d'ATMS isolées en Loire Atlantique, la cellule en région de Santé publique France s'est rapprochée du service de génétique du CHU de Nantes qui a validé le diagnostic des 3 enfants signalés. Ces enfants sont nés en 2007 (n=1) et 2008 (n=2). Dans l'Ain, le registre a confirmé au moment de l'investigation que 7 enfants répondaient à la définition des ATMS isolées dont 1 enfant né en 2009, en 2011 et 2012 et 2 en 2010 et 2014. Dans le Morbihan, au cours de l'investigation menée conjointement par la cellule en région de Santé publique France et le registre, un quatrième enfant a été identifié et considéré comme porteur d'une agénésie transverse des membres isolée. Ces enfants sont nés en 2011 (n=1), 2012 (n=2) et 2013 (n=1).

L'analyse statistique basée sur le calcul du ratio d'incidence standardisé, comme recommandé dans le guide InVS et les guides internationaux, a conclu à un excès significatif de cas en Loire-Atlantique et dans le Morbihan mais pas dans l'Ain.

L'investigation menée auprès des familles des trois départements, à l'aide d'un questionnaire détaillé explorant les expositions possibles de la mère pendant la grossesse, ainsi que l'interrogation des bases environnementales n'a pas permis d'identifier une cause commune. (Ollivier R et al, 2018 ; Santé publique France, 2018 ; Gagnière B, Rouget F, 2018)

#### 4.1.2.3 Débat méthodologique dans l'Ain

Les conclusions de l'analyse statistique effectuée en Loire-Atlantique et dans le Morbihan qui mettait en évidence un excès de cas significatif n'a pas généré de débat. Dans l'Ain la situation était différente car deux analyses ont été réalisées en parallèle, l'une par le registre Remera et l'autre par SpFrance, avec des méthodes différentes aboutissant à des conclusions différentes : calcul d'un ratio d'incidence standardisé rapporté à la population du département sur la période d'intérêt (2009-2014) pour la Cire/SpFrance et détection d'agrégats en utilisant l'outil SaTScan pour Remera. Ces deux méthodes ont abouti dans un cas à conclure à un excès de cas non significatif (pour la cellule en région de SpFrance) et à un excès de cas groupés significatif (pour le registre). Lors d'une réunion en 2016, rassemblant tous les registres et les épidémiologistes, statisticiens de SpFrance, les débats n'ont pas permis de trouver un consensus.

Une remarque importante de SpFrance portait sur le manque d'exhaustivité potentielle des données. Le Remera n'a couvert l'Ain qu'à partir de 2011. Les cas antérieurs à 2011 déclarés par le registre sont le fruit d'une recherche rétrospective. Aucun cas n'avait été identifié entre 2000 et 2008 par l'équipe du registre. De plus, la plupart des départements limitrophes de l'Ain n'étaient pas couverts par le registre ce qui pouvait expliquer un déficit de cas en périphérie du département. Dans ces zones les femmes peuvent choisir d'accoucher dans une maternité géographiquement proche mais située dans un autre département voire même à l'étranger. Une autre partie du débat a porté sur le territoire considéré pour le calcul du ratio standardisé d'incidence (SIR) (commune dans le Morbihan et la Loire-Atlantique versus département dans l'Ain pour lequel les cas ne résidaient pas dans une seule commune mais dans 7 communes).

## 4.2 Réévaluation de la situation épidémiologique locale : retour aux dossiers médicaux et expertises médicales

Le CES a jugé utile de procéder à une expertise des dossiers médicaux étant donnée l'importance de la définition des cas dans l'analyse d'une suspicion de cluster.

### 4.2.1 Processus d'expertise médicale

Une expertise médicale et génétique a été menée par un groupe constitué de six experts. Parmi ces experts, deux appartiennent à un centre de référence des maladies rares pour les anomalies du développement, deux experts en génétique sont également responsables d'un registre d'anomalies congénitales, un expert est gynécologue obstétricien échographiste et un expert est pédiatre, par ailleurs chair du Coding Comité d'Eurocat. Trois de ces experts sont

également membres du CES ce qui permet de faire le lien entre les activités du groupe d'expertise médicale et le CES.

Ce groupe d'expertise médicale s'est réuni à quatre reprises depuis mars 2019. Dans un premier temps, les experts se sont accordés sur la définition de l'ATMS isolée, sur les pièces indispensables à l'expertise et à l'analyse, et ont validé le formulaire d'extraction des données. Les documents à rechercher, dans la mesure du possible, pour l'examen du dossier sont : le dossier médical de l'enfant à la naissance ou lors d'un séjour ultérieur, le dossier médical de la mère à l'accouchement incluant un bilan de thrombophilie maternel, les informations sur les éventuelles thérapeutiques prises en cours de grossesse et éventuels incidents/accidents de grossesse, les comptes rendus des consultations de génétique (informations généalogiques et enquête familiale, prise de médicaments, et l'enquête familiale, bilans génétiques éventuels...), le compte rendu d'analyse placentaire, un bilan d'analyse fœtopathologique en cas d'interruption médicale de grossesse, des photographies de face et de profil, des radiographies (et pas uniquement le compte rendu). D'autres pièces pourront être utiles en cas de doute : examen par un généticien, éventuels examens génétiques biologiques (caryotype, ACPA ou analyse moléculaire plus ciblée ...).

L'ensemble des dossiers médicaux ainsi collectés a été rendu anonyme. Les experts n'avaient pas connaissance au moment de l'expertise de la localisation spatio-temporelle de l'enfant. Chacun des dossiers a fait l'objet d'une expertise indépendante puis les avis ont été confrontés et discutés en séance afin de caractériser la malformation. Ils ont été soit validés comme étant bien des ATMS isolées, soit invalidés, soit catégorisés comme ATMS possibles (Figure 4.1). Dans ce dernier cas, une recherche d'informations complémentaires pourra être menée auprès des professionnels de santé susceptibles d'avoir pris les enfants en charge et/ou en se rapprochant directement des familles concernées.

#### 4.2.2 Obtention des dossiers médicaux en vue de l'expertise médicale et résultats obtenus

- Morbihan et Bretagne
  - Demandes du CES
  - Le registre de Bretagne a été sollicité par SpFrance pour qu'il transmette les dossiers des enfants résidant dans le Morbihan au moment de la grossesse et enregistrés par le registre comme porteurs d'une agénésie transverse des membres supérieurs isolée.
  - Par la suite, le CES a souhaité étendre les analyses effectuées dans le Morbihan à l'ensemble de la Bretagne. Le registre a donc été de nouveau sollicité pour obtenir tous les dossiers des cas d'ATMS isolées répertoriés sur sa zone de couverture. La qualité des dossiers transmis par le registre de Bretagne a été jugée suffisante pour effectuer l'expertise.
    - Dossiers médicaux transmis

L'ensemble des dossiers médicaux a été recherché par le registre, pour le Morbihan puis pour la Bretagne, et transmis au groupe d'experts. Le CES a noté la complétude des dossiers transférés qui ont permis une expertise de qualité.

- Cas identifiés

Au final, l'analyse de tous les dossiers de Bretagne a permis de confirmer 16 cas, d'en infirmer 12 et laisse 6 cas comme possibles. Sur la commune de Guidel, un des cas du cluster a été infirmé par les experts qui ont considéré qu'il ne s'agissait pas d'un enfant présentant une ATMS isolée mais d'une agénésie longitudinale. Les trois autres cas du cluster de Guidel ont été confirmés.

- Ain et zone de couverture du Remera

- Demandes du CES

- le registre Remera a reçu de la même manière une demande du CES de fournir les dossiers médicaux pour les 13 cas signalés par le registre dans l'article de la Revue du praticien, qui incluaient les 7 cas du cluster initial et 5 autres rapportés ultérieurement et considérés comme ne faisant pas partie du cluster initial par le registre (Gnansia E, 2019).
- le CES a également demandé les dossiers médicaux des cas d'ATMS isolées enregistrés par le registre sur l'ensemble du territoire qu'il couvre depuis 2011 (date du début de la couverture de l'Ain).

- Dossiers médicaux transmis

- les dossiers médicaux de 12 cas sur les 13 enregistrés par le registre ont été donnés en main propre à la présidente du CES lors de l'audition de la directrice du registre Remera le 10 mai 2019. Interrogée sur le 13ème cas pour lequel le dossier n'avait pas été transmis, la directrice du registre a indiqué que ce 13ème cas « n'était finalement pas un cas ».
- les dossiers médicaux des cas d'ATMS isolées de l'ensemble du registre n'ont pas été transmis. Le Remera a envoyé à la présidente du CES un document comprenant un tableau dans lequel figuraient les informations en texte libre succincts relatifs aux éléments de diagnostic sans en présenter la source. Ces informations qui ne correspondent en rien aux pièces listées et demandées par les experts n'ont pas permis de réaliser l'expertise souhaitée.

- Cas identifiés

Dans l'Ain, sur les 12 dossiers qui ont pu être analysés, 4 enfants n'étaient pas nés dans la période couverte par Remera, 6 cas ont été confirmés et 2 infirmés.

En revanche, les dossiers du registre Remera portant sur les autres départements que l'Ain n'ayant pas été transmis malgré les demandes répétées de Santé publique France et du CES, ce dernier a demandé que la recherche de ces dossiers médicaux soit effectuée par un médecin de la cellule en région de SpFrance. L'obtention des dossiers est en cours.

- Loire-Atlantique

En l'absence de registre, les dossiers médicaux des enfants nés porteurs d'une ATMS résidant en Loire-Atlantique sont recherchés à partir des données du PMSI (selon la méthodologie décrite dans l'encadré 1), des CPDPN et d'autres sources de données pertinentes. La requête sur les données du PMSI a identifié 48 dossiers à rechercher. Ces dossiers sont en cours d'obtention par un médecin de la cellule d'investigation en région. Les experts ne sont donc pas en mesure de se prononcer sur la situation en Loire-Atlantique à ce stade.

#### 4.2.3 Recherches complémentaires à partir des données du PMSI-MCO

À la suite de la réception de la saisine, Santé publique France a initié, comme indiqué dans le rapport d'étape publié fin janvier 2019 (Santé publique France et Anses, 2019), des investigations complémentaires dans l'Ain, le Morbihan et la Loire-Atlantique pour rechercher des cas suspects qui n'auraient pas été identifiés par les premières investigations.

Le Programme de médicalisation des systèmes d'information de court séjour en médecine, chirurgie et obstétrique (PMSI-MCO) recueille pour chaque séjour des informations sur les caractéristiques des patients (sexe, âge, lieu de résidence), sur le ou les diagnostics et sur les actes réalisés pendant le séjour, depuis 1997. Lors de la sortie d'un patient d'un établissement de court séjour, un compte rendu de son hospitalisation est produit. Les nomenclatures utilisées pour le codage sont la Classification internationale des maladies (CIM, version 10) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la Classification commune des actes médicaux (CCAM).

La quasi-totalité des enfants naissent en France dans un établissement de santé. Il est donc possible dans la base de données hospitalière que constitue le PMSI-MCO d'identifier des séjours de naissance comportant un code d'anomalie des membres supérieurs. Ces codes CIM-10 peuvent également apparaître dans des séjours ultérieurs de l'enfant.

Q710 Absence congénitale complète d'un membre supérieur

Q712 Absence congénitale de l'avant-bras et de la main

Q713 Absence congénitale de la main et de doigt

Q718 Autres raccourcissements d'un membre supérieur

Q719 Raccourcissement du membre supérieur, sans précision

Ces cas sont toutefois considérés comme suspects, car l'utilisation seule de ces codes ne permet pas de confirmer l'ATMS. Les erreurs de codages sont possibles, et certains codes sont trop peu spécifiques et nécessitent d'être précisés. Par ailleurs, certains enfants nés avec une agénésie peuvent ne pas être identifiés si lors de leur séjour hospitalier aucun code CIM10 relatif à une agénésie n'est enregistré. L'absence de codage est plus fréquente en cas d'interruption médicale de grossesse. Pour les enfants nés vivants, le chaînage des séjours de l'enfant dans les 5 premières années de vie permet d'identifier les cas pour lesquels un code n'était pas présent à la naissance mais figure dans un séjour ultérieur. Dans cette situation le séjour de naissance est tout de même recherché car il permet d'obtenir des informations utiles à la description et à l'identification de l'enfant. Les données du PMSI-MCO étant disponibles depuis le début des années 2000, il a été décidé d'extraire l'ensemble des cas enregistrés pour la période 2001-2017. Dans la suite des analyses, pour des raisons méthodologiques, seuls les enfants nés à partir de la période de couverture du registre (2011 pour la Bretagne et l'Ain) sont pris en compte.

Une recherche complémentaire a été menée dans les trois territoires.

- Elle a retrouvé 17 cas en Bretagne pour lesquels un code CIM pertinent apparaissait sur la période 2001-2017. Tous les cas d'ATMS identifiés dans le PMSI à partir de 2011 étaient connus du registre. Cette recherche n'a donc pas permis d'identifier de cas supplémentaires.
- Pour l'Ain, la recherche complémentaire à partir des données du PMSI a retrouvé 29 cas pour lesquels un code CIM pertinent apparaissait sur la période 2001-2017. Concernant l'étude à partir des données du PMSI, le registre a transmis des documents succincts, ne correspondant pas à la demande des experts et qui ont été jugés de qualité trop insuffisante pour mettre en œuvre l'expertise.
- Pour la Loire-Atlantique cette approche a permis de retrouver 48 cas suspects qui sont en cours d'analyse.

#### 4.2.4 Protection des données

Ces investigations ont été inscrites sur le registre interne à Santé publique France dans le respect de la loi informatique et liberté et des droits des personnes.

Dans le cadre de ces investigations complémentaires, il est nécessaire d'obtenir les informations médicales, disponibles dans les dossiers médicaux des enfants, pour valider les

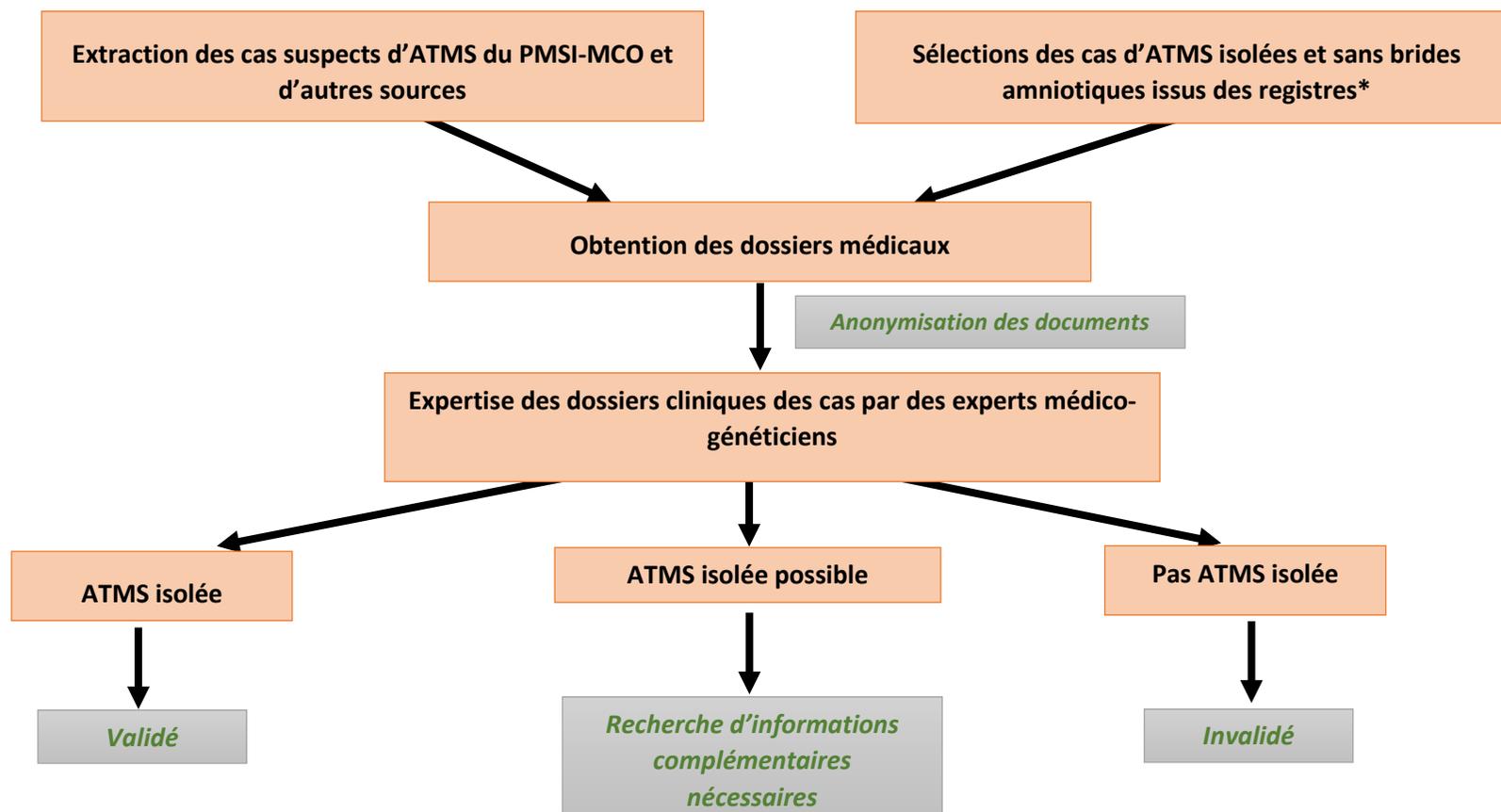
cas qui ont été identifiés dans les données hospitalières (PMSI). Ces cas ne comportent pas d'information nominative ni les coordonnées. Il n'a donc pas été possible de les informer avant de mettre en œuvre ces investigations complémentaires.

En application des dispositions de l'article L. 1413-6 et L. 1413-7 du Code de Santé Publique, Santé publique France a demandé aux responsables des départements de l'information médicale et à l'ensemble des professionnels de santé de faciliter l'accès de ses professionnels et partenaires impliqués dans ces investigations, aux données à caractère personnel nécessaires à la mise en œuvre de ses missions et ce afin de pouvoir répondre à la saisine ministérielle.

L'accès à ces données est fait dans le respect de nos obligations respectives relatives à la protection des données, en prenant notamment en compte le principe de minimisation ainsi que bien entendu les mesures de sécurité et de confidentialité adéquates.

Un courrier a par ailleurs été adressé aux familles des enfants inclus dans les investigations initiales d'agrégats avérés pour les informer du transfert de données enregistrées à Santé publique France vers l'Anses pour la mise en œuvre d'investigations environnementales complémentaires.

Figure 4.1 : Présentation du processus d'expertise médicale des cas suspects d'agénésie transverse des membres supérieurs issus des registres ou extraits du PMSI-MCO et d'autres sources. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifique, France, juillet 2019.



### 4.3 Analyse spatio-temporelle des cas après expertise médicale des dossiers

Les dossiers médicaux des cas de Bretagne et de l'Ain ont été expertisés selon un processus décrit en section 4.2. À l'issue de cette expertise, les analyses spatio-temporelles des cas ont été réalisées sur les cas confirmés. Une analyse de sensibilité incluant les cas douteux (ni confirmés ni infirmés) a été réalisée.

#### 4.3.1 La méthode

La méthode du scan spatio-temporel a été utilisée (Kulldorff, 1998). Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SaTScan v9.6.

Le scan de Kulldorff utilise un balayage (scan) de l'ensemble de la zone et de la période étudiée par une zone spatio-temporelle flexible à la fois spatialement et temporellement, que ce soit en localisation ou en taille. Cette méthode permet de prendre en compte les variations temporelles et spatiales de la population étudiée. La vraisemblance des données est calculée pour chaque zone candidate. Celle qui a la vraisemblance maximale constitue le cluster le plus probable. C'est le cluster qui a la probabilité la plus faible d'être apparu par hasard. Une p-valeur est assignée à ce cluster potentiel ; il s'agit de la probabilité d'observer, sous l'hypothèse nulle d'absence totale de cluster (fluctuations aléatoires), l'existence d'un cluster au moins aussi important que celui observé.

Le rapport de vraisemblance pour le cluster le plus probable constitue la statistique de test du rapport de vraisemblance maximum. Sa distribution sous l'hypothèse nulle est obtenue en répétant le même exercice analytique sur un grand nombre de répliques aléatoires de l'ensemble de données généré sous l'hypothèse nulle. La p-valeur est obtenue par la méthode de Monte Carlo, en comparant le rang du maximum de vraisemblance du jeu de données réel avec le maximum de vraisemblance des répliques. Si ce rang est R, alors  $p = R / (1 + \# \text{répliques})$ .

On considère généralement le cluster comme statistiquement significatif (peu probablement lié au hasard) lorsque cette p-valeur est inférieure à 0.05.

Les analyses ont été réalisées avec 999 répliques, en utilisant un modèle de Bernoulli et en considérant l'année comme granularité temporelle. Compte tenu du faible nombre de cas, l'utilisation d'un modèle de Poisson donne des résultats similaires, le modèle de Poisson étant une bonne approximation du modèle de Bernoulli lorsque la survenue de l'événement est rare.

Notons également que, suite à une remarque de Catherine Hill lors de son audition qui émettait des doutes vis-à-vis de la validité de la méthode du scan sur des nombres de cas aussi faibles, un membre du CES a vérifié auprès du Pr Kulldorff, développeur de cette méthode et concepteur du logiciel SaTScan, que la méthode était adaptée (mail du 17/05/2019).

#### 4.3.2 Les données

##### 4.3.2.1 Données concernant les communes

- **Nombre de naissance par communes**

Le nombre de naissance par commune et par année pour la période 2003-2017 pour les départements de l'Ain, des Côtes d'Armor, du Finistère, d'Ille-et-Vilaine et du Morbihan, a été mis à disposition par Santé publique France.

- **Coordonnées géographiques des communes**

Les coordonnées géographiques (latitude et longitude, système géodésique WGS84) de chaque commune des départements de l'Ain, des Côtes d'Armor, du Finistère, d'Ille-et-Vilaine et du Morbihan ont été mises à disposition par Santé publique France.

##### 4.3.2.2 Données concernant les cas

Pour chaque cas, l'année de naissance ainsi que la commune de résidence de la mère pendant le premier trimestre de grossesse ont été mises à disposition par Santé publique France.

#### 4.3.3 Analyse dans le Morbihan

##### 4.3.3.1 Les données

Les 10 cas du Morbihan sur la période 2011-2015 sont présentés dans le tableau ci-dessous. Selon les experts, un des 2 cas de Guidel de 2012 n'est pas une ATMS (il s'agit d'une atteinte longitudinale), de même que 3 autres cas extérieurs à cette commune. Le cas 7 n'a pas pu être confirmé ni infirmé. L'analyse a été réalisée sur les 5 cas confirmés. Une analyse de sensibilité a été réalisée en incluant le cas 7 dans l'analyse.

Les 5 cas confirmés comme étant des ATMS sont en grisés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4.1. Cas d'ATMS signalés dans le département du Morbihan pour la période 2011-2015 (afin de préserver l'anonymat, le nom des communes n'est pas présenté et seule l'année de naissance est fournie)

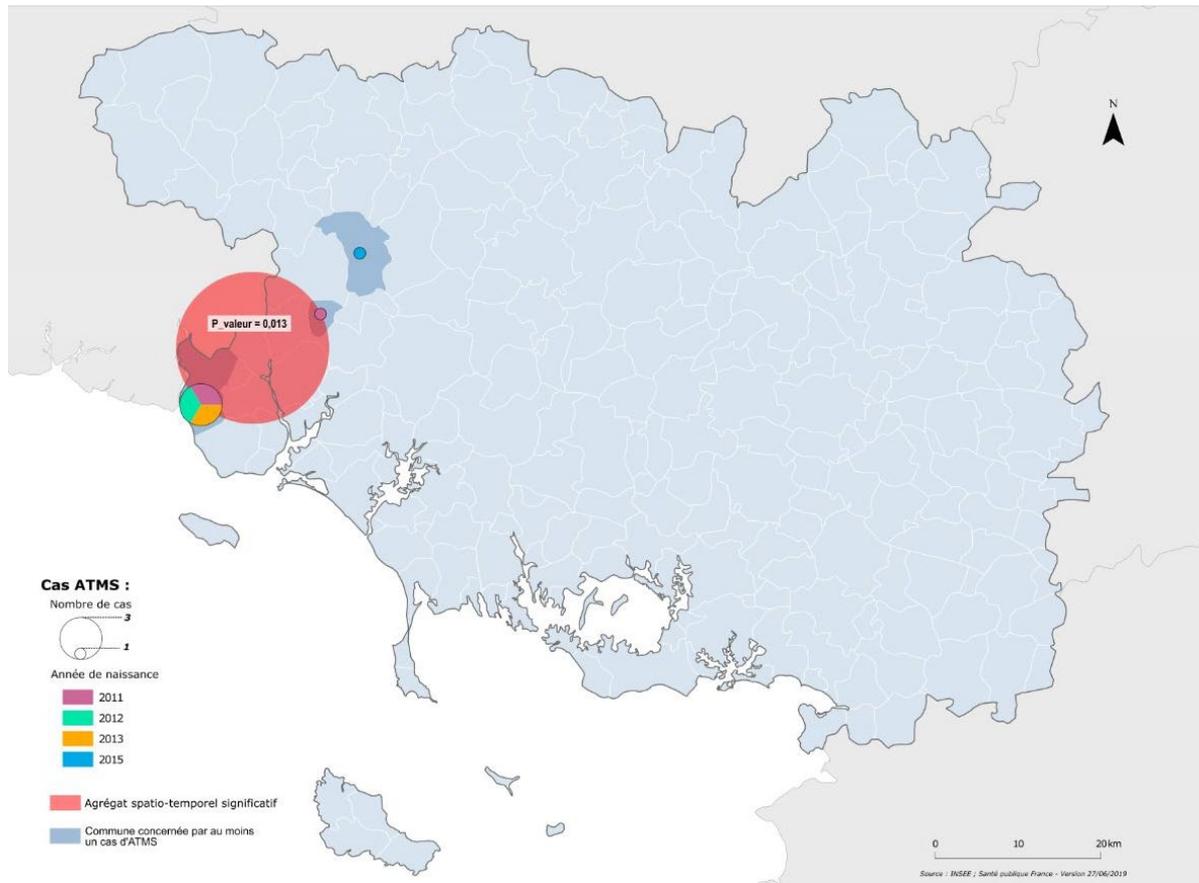
Numéro	Année de naissance	Avis après expertise médicale des dossiers
1	2011	Confirmé
2	2011	Confirmé
3	2011	Infirmé
4	2012	Infirmé
5	2012	Confirmé
6	2013	Confirmé
7	2015	Douteux
8	2015	Infirmé
9	2015	Confirmé
10	2011	Infirmé

#### 4.3.3.2 Résultats

La base spatiale de l'agrégat spatio-temporel le plus probable regroupe 7 communes sur un rayon de 9 km avec [2011-2013] comme base temporelle. Cet agrégat regroupe les 3 cas recensés à Guidel et un cas à Calan. Cet agrégat est significatif ( $p=0.013$ ). Il est représenté sur la Figure 4.2.

La totalité des résultats de cette analyse (incluant la liste des 7 communes) est présentée en Annexe 15.

L'analyse de sensibilité réalisée en incluant le cas 7, intervenu en 2015, met en évidence le même agrégat ( $p=0.028$ ).



*Figure 4.2 : Résultat de l'analyse SaTScan sur les groupements de cas d'ATMS dans le Morbihan, analyse réalisée par le comité d'experts scientifiques sur les ATMS en 2019. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.*

On remarque cependant que cet agrégat est situé en bordure du département du Morbihan, ce qui crée un effet de bord (il n'y a pas de comparaison possible avec la région géographique attenante). Il est donc indispensable de faire l'analyse sur l'ensemble de la Bretagne ce qui est présenté en section suivante.

#### 4.3.4 Analyse en Bretagne

##### 4.3.4.1 Les données

Les 34 cas recensés en Bretagne entre 2011 et 2016 sont présentés dans le tableau ci-dessous et ont été classés comme suit :

- 16 ont été confirmés (en gris dans le tableau) comme étant des ATMS (5 dans le Morbihan, 3 en Côtes d'Armor, 3 dans le Finistère et 5 en Ille-et-Vilaine) ;
- 12 cas ont été infirmés (classés comme n'étant pas des ATMS, en rouge dans le tableau) ;
- 6 cas n'ont pas pu être classés à partir des éléments des dossiers.

Deux analyses ont été effectuées : une première qui inclut uniquement les 16 cas confirmés, et une seconde incluant les 16 cas confirmés et les 6 cas sur lesquels un doute subsiste.

Tableau 4.2. Cas d'ATMS isolées pour la période 2011-2016, dans quatre départements de la région de Bretagne (afin de préserver l'anonymat, le nom des communes n'est pas présenté et seule l'année de naissance est fournie).

Numéro	Année naissance	Département	Avis après expertise médicale des dossiers
1	2011	Côtes d'Armor	Infirmé
2	2012	Côtes d'Armor	Confirmé
3	2011	Côtes d'Armor	
4	2012	Côtes d'Armor	Confirmé
5	2013	Côtes d'Armor	Confirmé
6	2012	Côtes d'Armor	
7	2011	Finistère	Infirmé
8	2014	Finistère	Infirmé
9	2016	Finistère	Confirmé
10	2016	Finistère	Confirmé
11	2015	Finistère	
12	2014	Finistère	Confirmé
13	2015	Finistère	Infirmé
14	2011	Finistère	Infirmé
15	2011	Finistère	Infirmé
16	2014	Ile et Vilaine	Infirmé
17	2016	Ile et Vilaine	
18	2016	Ile et Vilaine	Confirmé
19	2011	Ile et Vilaine	Confirmé
20	2012	Ile et Vilaine	Confirmé
21	2015	Ile et Vilaine	Confirmé
22	2012	Ile et Vilaine	
23	2011	Ile et Vilaine	Confirmé
24	2011	Ile et Vilaine	Infirmé
25	2011	Morbihan	Infirmé
26	2015	Morbihan	
27	2015	Morbihan	Infirmé
28	2011	Morbihan	Confirmé
29	2015	Morbihan	Confirmé
30	2011	Morbihan	Confirmé
31	2012	Morbihan	Infirmé
32	2012	Morbihan	Confirmé
33	2013	Morbihan	Confirmé
34	2011	Morbihan	Infirmé

#### 4.3.4.2 Résultats sur les 16 cas confirmés

L'analyse met en évidence 3 agrégats les plus probables dont seul le premier est significatif. Il s'agit de l'agrégat au sud de la Bretagne qui regroupe les 3 cas de Guidel entre 2011 et 2013. Sa p-valeur est 0.018 et il est représenté par un point rouge à l'intérieur du disque tricolore sur la Figure 4.3.

Celui au nord de la Bretagne, le second le plus probable sans atteindre la significativité statistique ( $p=0.227$ ) regroupe 6 cas entre 2011 et 2013 et englobe 140 communes.

Le troisième est très loin de la significativité ( $p=0.998$ ) et n'est pas représenté sur la carte. Il regroupe 2 cas entre 2014 et 2015 et englobe 116 communes.

La totalité des résultats de cette analyse (incluant la liste des communes des agrégats les plus probables) est présentée en Annexe 16.

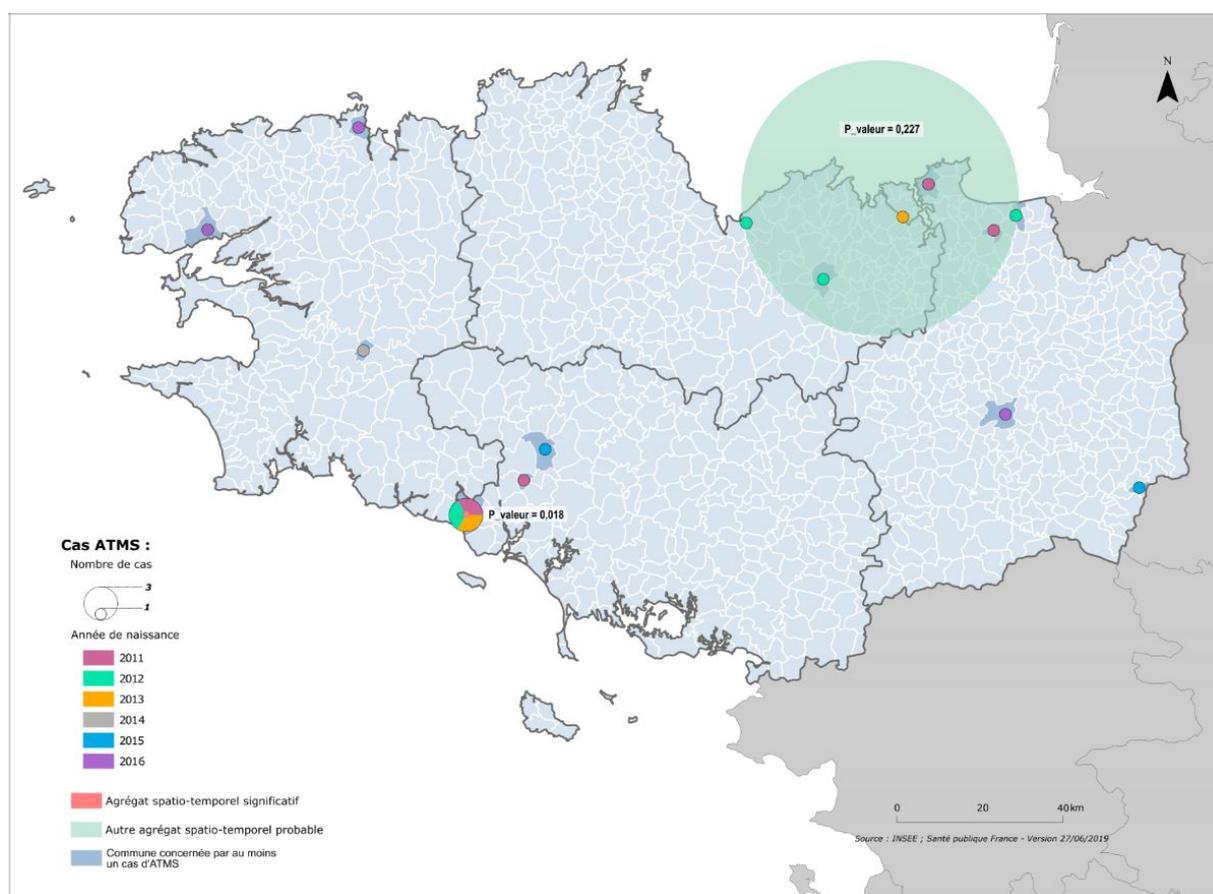


Figure 4.3 : Résultat de l'analyse SaTScan sur les groupements de cas d'ATMS en Bretagne, opérée sur les cas confirmés, analyse réalisée par le comité d'experts scientifiques sur les ATMS en 2019. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

#### 4.3.4.3 Résultats sur les 22 cas (16 confirmés et 6 pour lesquels un doute subsiste)

L'analyse met à nouveau en évidence 3 agrégats les plus probables, représentés sur la Figure 4.4.

L'agrégat au sud regroupe les 3 cas de Guidel entre 2011 et 2013. La p-valeur de cet agrégat est 0.06.

Celui au nord, le second le plus probable, présente une p-valeur de 0.11. Il regroupe 7 cas entre 2011 et 2012 et englobe 180 communes.

Celui situé à l'ouest présente une p-valeur de 0.37. Il regroupe 3 cas entre 2014 et 2015 sur 20 communes.

La totalité des résultats de cette analyse (incluant la liste des communes des agrégats les plus probables) est présentée en Annexe 17.

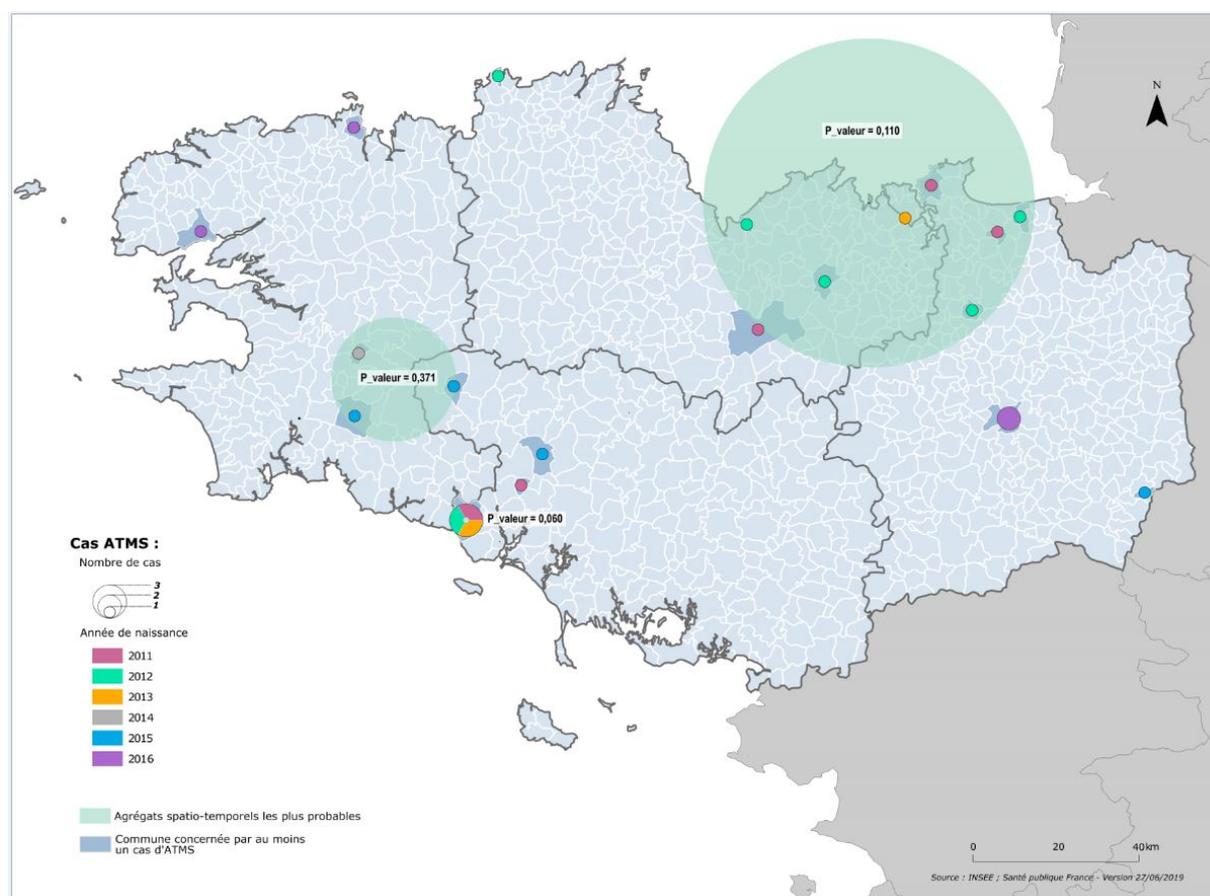


Figure 4.4: Résultat de l'analyse SaTScan sur les groupements de cas d'ATMS en Bretagne, opérée sur les cas confirmés et les cas possibles, analyse réalisée par le comité d'experts scientifiques sur les ATMS en 2019. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

#### 4.3.5 Analyse dans l'Ain

##### 4.3.5.1 Les données

L'ensemble des 13 cas de l'Ain sont constitués des 7 cas initiaux (nés entre 2009 et 2014) et de 6 cas ajoutés en 2019 (voir tableau ci-dessous).

La couverture de l'Ain par Remera ayant débuté en 2011, les 5 cas nés avant 2011 n'ont pas pu être pris en compte dans l'analyse, car le recueil rétrospectif des cas sur cette période pose la question de leur exhaustivité. Le « 13<sup>ème</sup> cas » pour lequel aucun dossier n'a été remis à la présidente du CES lors de l'audition de la directrice du registre Remera fait partie de ces 5 cas nés avant 2011.

Sur les 8 cas restant, après expertise à l'aveugle et de façon indépendante, le cas 8 de 2012 et le cas 11 de 2014 ont été infirmés, ce ne sont pas des ATMS.

L'analyse a donc porté sur les 6 cas nés entre 2011 et 2015 et validés par les experts (lignes grisées dans le tableau 4.3).

Tableau 4.3. Cas d'ATMS recensés par le registre Remera dans le département de l'Ain pour la période 2006-2015 (afin de préserver l'anonymat des données, le nom des communes n'est pas présenté et seule l'année de naissance est fournie)

Numéro	Année de naissance	Avis après expertise médicale des dossiers
1	2006	Hors période de suivi par le registre
2	2007	
3	2009	
4	2010	
5	2010	
6	2011	Confirmé
7	2012	Confirmé
8	2012	Infirmé
9	2014	Confirmé
10	2014	Confirmé
11	2014	Infirmé
12	2015	Confirmé
13	2015	Confirmé

#### 4.3.5.2 Résultats

La base spatiale de l'agrégat spatio-temporel le plus probable englobe 6 communes situées dans un rayon de 5 km avec 2014 comme base temporelle. Cet agrégat, représenté sur la Figure 4.5, regroupe 2 cas ( $p=0.115$ ).

La totalité des résultats de cette analyse (incluant la liste des 6 communes) est présentée en Annexe 18.

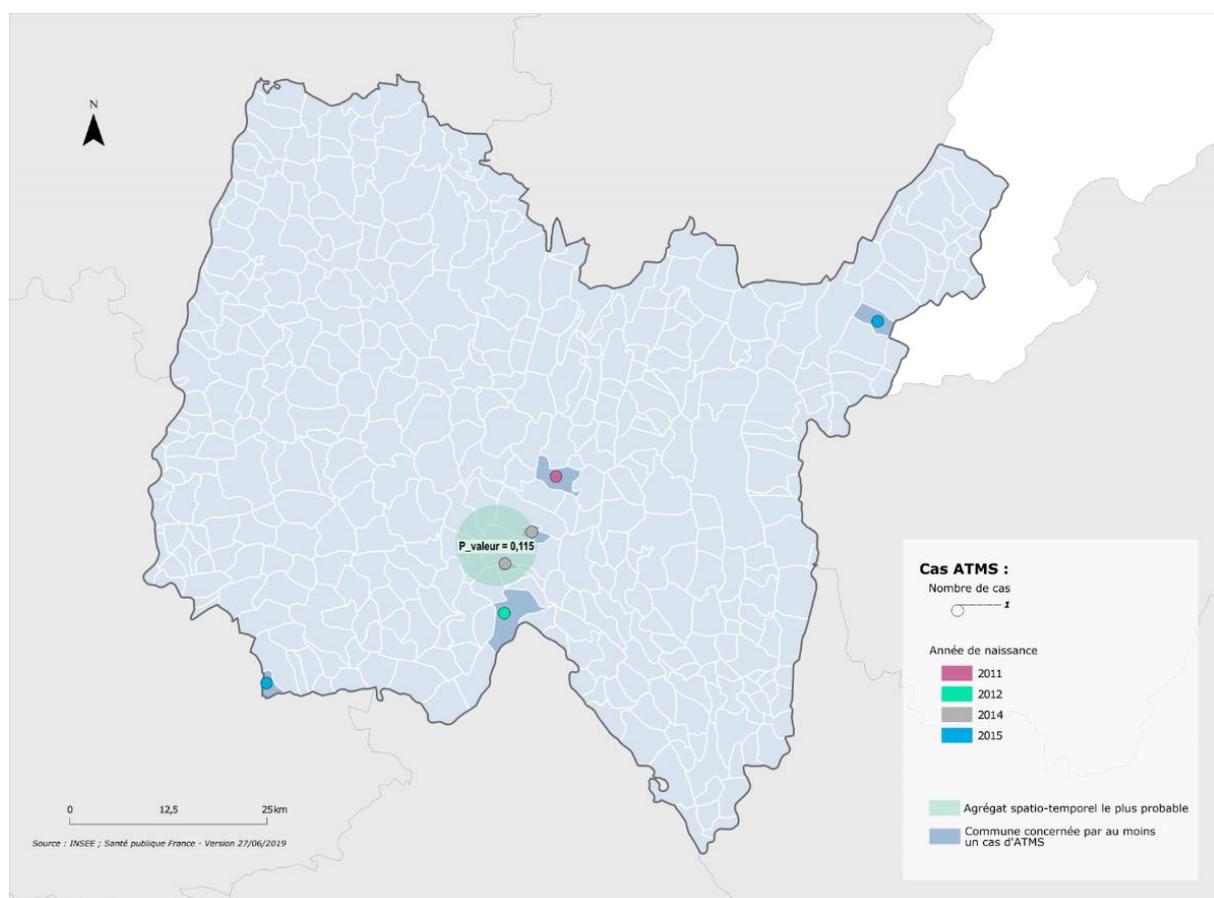


Figure 4.5 : Résultat de l'analyse SaTScan sur les groupements de cas d'ATMS dans l'Ain, analyse réalisée par le comité d'experts scientifiques sur les ATMS en 2019. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

#### 4.3.6 Analyse dans les départements couverts par le registre Remera

Il a été jugé souhaitable d'étendre l'analyse aux autres départements couverts par le registre Remera pour deux raisons :

- supprimer les éventuels effets de bord pour l'Ain ;
- réaliser une analyse méthodologiquement comparable à celle réalisée pour le Morbihan (en incluant dans les autres départements du registre de Bretagne) et à celle réalisée par Remera (qui incluait les départements de l'Isère, de la Loire, et du Rhône).

Une liste de 30 cas hors Ain nés entre 2009 et 2017 a été transmise au CES. Il s'agit de données retranscrites et non des dossiers médicaux.

Sur ces 30 cas, 21 sont nés dans la période [2011-2015].

Sur ces 21 cas :

- 8 ne sont pas des ATMS de façon certaine selon les experts ;
- 10 nécessitent des investigations complémentaires (dossiers incomplets) ;
- 3 sont des ATMS de façon certaine.

La fiabilité des données n'est, à ce jour, pas suffisante pour permettre une analyse statistique.

#### 4.3.7 Résumé

L'analyse sur les 5 cas confirmés dans le Morbihan entre 2011 et 2015 met en évidence un agrégat significatif ( $p=0.013$ ) de 4 cas entre 2011 et 2013 incluant les 3 cas de Guidel.

L'analyse étendue à la Bretagne entre 2011 et 2016 confirme la présence de cet agrégat constitué de 3 cas de Guidel entre 2011 et 2013, avec une p-valeur de 0.018 sur les 16 cas confirmés et 0.06 en incluant les 6 cas douteux.

L'analyse sur les 6 cas confirmés dans l'Ain entre 2011 et 2015 ne met pas en évidence d'agrégat. L'agrégat le plus probable regroupe 2 cas en 2014 sur 6 communes et présente une p-valeur de 0.115. Cette analyse mérite d'être complétée par une analyse sur l'ensemble des départements couverts par le registre, pour laquelle une mise à disposition, à l'attention des experts, de l'ensemble des dossiers médicaux est nécessaire.

*Tableau 4.4 : Taux de confirmation et d'infirmité des cas d'ATMS par zone géographique, après l'expertise réalisée sur les dossiers médicaux par le comité d'experts scientifique sur les ATMS, en 2019. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.*

Zone géographique	Nombre de cas initiaux	Cas confirmés n (%)	Cas infirmés n (%)	Expertise réalisée sur dossiers médicaux
Morbihan*	10	5 (50%)	5 (50%)	Oui
Bretagne*	34	16 (47%)	12 (35%)	Oui
Ain*	8	6 (75%)	2 (25%)	Oui
Remera hors Ain**	21	3 (14%)	8 (38%)	Non (documents retranscrits)

\* Analyse complète. Tous les dossiers ont été transmis

\*\* Analyse partielle. Tous les dossiers n'ont pas été transmis.

Les taux de cas confirmés et infirmés sont variables en fonction de la zone géographique. Ils soulignent la difficulté à poser le diagnostic.

#### 4.4 Signaux reçus ultérieurement aux trois signaux initiaux

Suite à la publication en octobre 2018, des résultats des investigations initiales des trois clusters (Ain, Loire-Atlantique et Morbihan) réalisées par SpFrance et relayés par les médias, les ARS, Santé publique France, la DGS et l'Anses ont été contactés par des familles, des professionnels de santé et des membres de la société civile pour leur faire part d'informations relatives à des personnes porteuses de réduction de membres ou d'hypothèses relatives à leur cause. Cette demande a abouti au développement d'un outil *ad hoc* de traitement de ces signaux pour s'assurer de la prise en compte de l'ensemble de ces informations dans un contexte d'afflux exceptionnel d'information hors des circuits habituels.

Ces signalements regroupaient des demandes différentes, dont des propositions d'hypothèses sur les facteurs de risques aussi appelées hypothèses citoyennes, traitées dans la partie 5.2. En ce qui concerne plus spécifiquement le signalement des ATMS, certains parents souhaitaient que puissent être enregistrés, dans une base de données officielle, les informations relatives à la situation médicale de leur enfant, ou à leur propre situation d'adulte porteur de cette malformation congénitale. D'autres parents souhaitaient également s'assurer

que leur enfant avait bien été enregistré par l'un des six registres de surveillance des anomalies congénitales, lorsque le lieu de leur résidence ou la maternité où s'était déroulé l'accouchement appartenait à la zone de surveillance de ces registres. Enfin, certains particuliers ont émis le souhait de faire connaître à Santé publique France la présence dans leur entourage d'enfant ou d'adulte porteur d'une réduction de membre congénitale.

Cette volonté forte de participation des citoyens a été entendue par Santé publique France.

#### 4.4.1 Méthodologie de traitement de ces signaux

Une base recensant les signalements spontanés a ainsi été créée début 2019. Cette base n'est pas un registre national, et n'a pas vocation à le devenir. Elle ne répond ni au critère d'enregistrement exhaustif de fœtus ou d'enfant porteur d'une malformation donnée, ni au critère de validation du diagnostic d'une ATMS.

Le circuit de ces signalements, tel qu'il sera présenté dans la partie Méthodologie et schématisé dans la Figure 4.6 ne se substitue pas au circuit de signalement d'un événement de santé inhabituel par les professionnels de santé auprès de la plateforme de veille dédiée de l'Agence régionale de santé.

##### 4.4.1.1 Définition des signalements

Le signalement est défini comme le souhait par le signalant qu'il soit particulier ou professionnel de santé, de faire enregistrer par Santé publique France l'existence d'une malformation congénitale pour lui-même, pour son fœtus ou son enfant, ou pour un tiers.

Dans le cadre de la saisine, le signalement a été ciblé sur les agénésies transverses de membre isolées. Pour cela, ont été rappelés au déclarant les critères utilisés par les registres français de surveillance des anomalies congénitales pour définir cette malformation, à savoir :

- L'absence complète de membre supérieur, ou l'absence conjointe de l'avant-bras et de la main, ou l'absence de main et de doigts à l'exception de l'absence de pouce ;
- et le critère unilatéral de l'agénésie transverse du membre ;
- et l'absence d'autre malformation majeure associée ;
- et l'absence d'étiologie génétique et chromosomique pour cette malformation ;
- et l'absence de brides amniotiques connues.

Toutefois, il est apparu au fil des échanges avec les signalants qu'il leur était difficile de disposer des informations nécessaires pour s'assurer du respect de l'ensemble de ces critères. De plus, plusieurs particuliers ont émis le souhait que puisse être enregistrée dans

cette base leur malformation ou celle de leur enfant, même si cette malformation appartenait à une entité des réductions de membre congénitales autre qu'une ATMS isolée. Les signalements portant sur une réduction de membre congénitale autre qu'une ATMS isolée ont donc également été pris en compte et ont été enregistrés.

#### 4.4.1.2 Présentation du circuit de traitement des signalements

##### Réception du signalement

L'équipe en charge des investigations sur les ATMS a été informée du souhait de signaler la situation d'un fœtus, d'un enfant, ou d'un adulte porteur d'une réduction de membre congénitale par différentes voies.

- Les signalants ont adressé leur demande, soit par courrier, soit par email via la boîte [nouscontacter@santepubliquefrance.fr](mailto:nouscontacter@santepubliquefrance.fr). Ces demandes, reçues par la Direction de la Communication, ont ensuite été transmises à l'équipe ATMS de SpFrance.
- Les signalants ont contacté directement l'équipe ATMS de SpFrance, soit par téléphone, soit par mail via la boîte mail [atms@santepubliquefrance.fr](mailto:atms@santepubliquefrance.fr), outil créé spécifiquement dans le cadre de la saisine pour répondre aux demandes du public.
- Les signalants ont adressé leur demande à une autre agence ou institution de surveillance de santé française. Ces demandes ont ensuite été ré-adressées à l'équipe ATMS de SpFrance.

Chaque demande de signalement a fait l'objet d'une réponse individuelle au signalant. Hormis les situations où le déclarant évoquait une malformation autre qu'une anomalie de membre, ou que la personne porteuse était âgée de plus de 80 ans, il était proposé de remplir un formulaire, appelée fiche de signalement, hébergé sur la plateforme Voozано. Lorsque le signalant était un professionnel de santé, s'occupant des mères et des nouveau-nés ou concerné par la prise en charge fonctionnelle ou psychologique des enfants porteurs de réduction de membre et de leur famille, ce lien vers la fiche de signalement leur a été également indiqué. Ces praticiens avaient donc la possibilité de la transmettre à leurs patients ou de la remplir eux-mêmes selon leur souhait et celui de la famille. Certains déclarants ont également pu remplir cette fiche, sans avoir contacté auparavant Santé publique France.

Ces premières étapes de réception du signal sont synthétisées sur la Figure 4.6.



Figure 4.6: Circuit de réception des signalements spontanés de fœtus, d'enfants ou d'adultes porteurs ATMS à Santé publique France, mis en place au dernier trimestre 2018. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

### Informations collectées sur la fiche de signalement

L'objectif des questions de la fiche de signalement était de pouvoir disposer d'un ensemble suffisant d'informations pour permettre à Santé publique France de réaliser un traitement du signal et un retour simplifié auprès des signalants si nécessaire. Les informations collectées étaient les suivantes :

- les données nominatives pour contacter le signalant : nom, prénom, numéro de téléphone, adresse postale et adresse email. Le signalant indiquait également s'il souhaitait signaler sa malformation, celle de son fœtus ou enfant, ou s'il effectuait le signalement en tant que tiers (autre membre de la famille, connaissance proche, ou professionnel de santé) ;
- les données pour identifier l'enfant porteur d'une malformation signalée aussi que sa mère. Il s'agissait donc des noms et prénoms de l'enfant et ceux de sa mère, le lieu de naissance, la durée de la grossesse ainsi que son issue (interruption de la grossesse avant ou après 22 semaines d'aménorrhée, enfant mort-né ou né vivant), le poids de naissance ainsi que le sexe de l'enfant ;
- l'adresse de la mère au cours du premier trimestre de la grossesse ;
- la malformation signalée était décrite en texte libre par le signalant ;
- enfin, le signalant pouvait indiquer s'il connaissait au moins une autre personne porteuse d'ATMS isolée, dont la période à risque de la grossesse s'était déroulée dans une zone géographique proche, et renseigner des détails sur cette ou ces autres personne(s) porteuse(s) de cette même malformation.

### **Confidentialité et protection des données**

Lors de la collecte d'informations via la fiche de signalement Voozadoo, le signalant était informé que l'exploitation des données recueillies était réalisée dans le cadre d'un traitement fondé sur l'intérêt public. Il était également mentionné que les informations transmises à Santé publique France seraient conservées dans la limite de durée autorisée par la saisine du ministère, et ce dans des conditions assurant leur sécurité et leur confidentialité. Enfin, les signalants ont été prévenus que dans le cadre des investigations, leurs données pouvaient être partagées avec les registres concernés, ainsi qu'avec les Cellules régionales de SpFrance. Enfin la possibilité d'exercer un droit d'accès, de rectification, de suppression sur les données et de limiter leur traitement a été précisé aux signalants.

### **Traitement du signalement**

Chaque signalement a fait l'objet d'une analyse. Lorsque le signalant ne signalait qu'une seule personne porteuse d'ATMS, les informations collectées ont été enregistrées dans la base sécurisée. En cas de signalement de plusieurs fœtus ou enfants porteurs d'une agénésie transverse du membre supérieur sur un périmètre donné, par un professionnel de santé ou un particulier, une recherche a été réalisée dans la base pour évaluer si d'autres personnes porteuses d'une ATMS avaient ou s'étaient précédemment signalées dans le même département.

Pour déterminer les suites à donner à ces signalements de plusieurs personnes porteuses d'une ATMS sur un périmètre donné, l'arbre décisionnel suivant (Figure 4.7), a été utilisé.

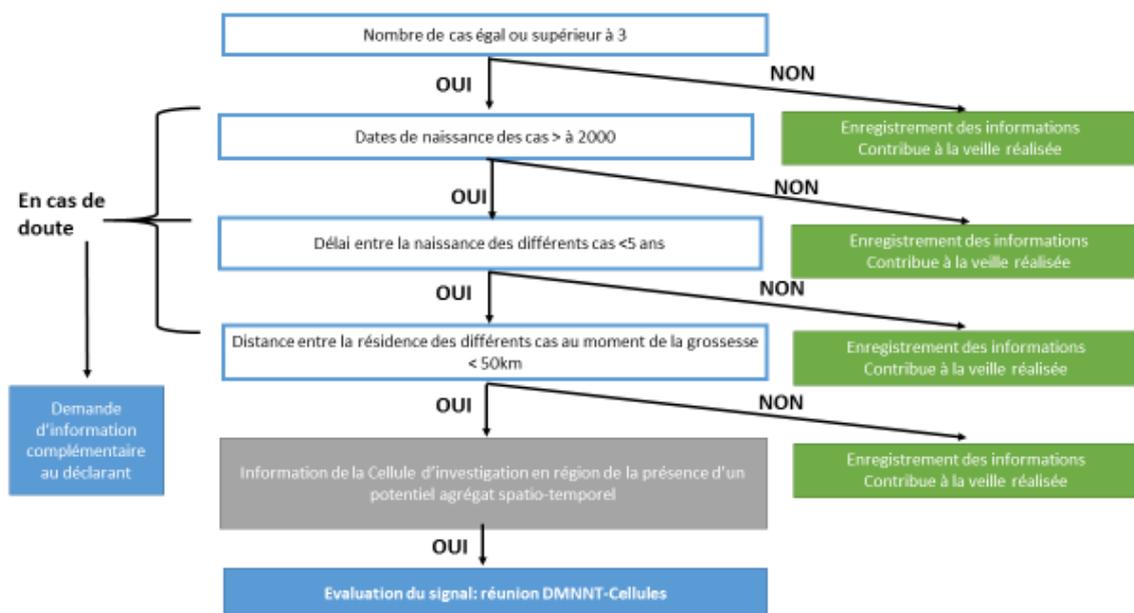


Figure 4.7: Arbre décisionnel du traitement des signalements spontanés de groupements de personnes porteuses d'ATMS au sein de Santé publique France, élaboré au premier trimestre 2019. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

La Cellule d'investigation en région a été informée de la présence d'un possible regroupement de plusieurs personnes porteuses d'une ATMS, signalé sur un périmètre donné lorsque :

- le nombre de personnes porteuses d'ATMS signalées sur ce même périmètre était égal ou supérieur à 3,
- et la date de naissance de ces personnes était supérieure à l'année 2000,
- et le délai entre la naissance des différentes personnes touchées était inférieur à 5 ans,
- et la distance entre les lieux de résidence des parents, pendant la période des grossesses des enfants porteurs d'une ATMS, était inférieure à 50 kilomètres.

Pour certains signalements, des informations complémentaires ont été demandées, afin de vérifier si l'ensemble des critères ci-dessus étaient bien remplis.

Tous les signalements répondant à l'ensemble de ces critères ont été partagés avec les Cellules régionales de SpFrance concernées. Chaque Cellule a informé l'ARS de la réception d'un signalement d'un cas groupé possible, de manière à replacer le signalement dans le circuit habituel (Figure 4.8). Une évaluation collective du signal a permis de déterminer si des investigations supplémentaires étaient nécessaires, et le cas échéant de définir une procédure, à la lumière des précédentes expériences d'investigation en région. En cas de réponse négative à l'un des critères indiqués dans l'arbre décisionnel, les informations

relatives à ce signalement d'un groupement de plusieurs personnes porteuses d'ATMS ont été enregistrées, pour contribuer à la veille réalisée par les équipes de SpFrance.

L'ensemble des étapes de ce circuit de traitement des signalements a été synthétisé sur le schéma ci-après (Figure 4.8).

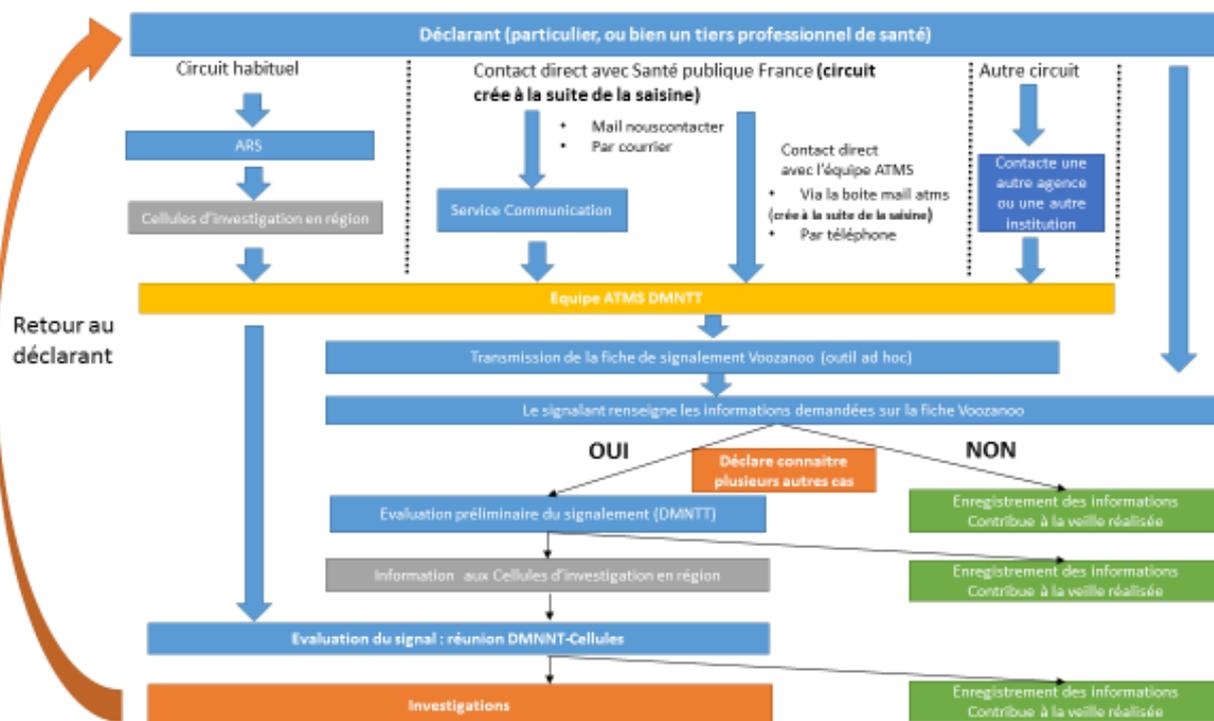


Figure 4.8 : Étapes du circuit du traitement des signalements de personnes porteuses d'ATMS au sein de Santé publique France en 2018/2019. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

#### 4.4.2 Résultats du traitement de ces signaux

Entre le 3 octobre 2018 et le 7 juin 2019, 280 signalements ont été réalisés par des citoyens, qu'ils soient particuliers, professionnels de santé ou scientifiques. Les raisons du signalement étaient variées :

- signaler une ou plusieurs personnes porteuse(s) d'ATMS, ou plus largement de réductions de membre congénitales,
- et/ou disposer d'informations sur les facteurs de risque de ces malformations et connaître les actions mises en place par Santé publique France pour répondre aux objectifs de la saisine ;

- proposer des hypothèses sur des facteurs de risque potentiels, principalement environnementaux (le traitement de ces hypothèses citoyennes est développé dans le chapitre 5.2) ;
- obtenir des informations complémentaires sur les ressources disponibles, le parcours de soin pour les familles concernées par les ATMS, et confier le sentiment d'isolement ressenti.

À l'issue de ces contacts, 143 signalants ont complété la fiche de signalement Voozanno pour signaler une ou plusieurs personnes porteuses d'ATMS ou de réduction de membre congénitale. Parmi ces signalements, 97 % (n=139) provenaient de particuliers, et 3% (n=4) de professionnels de santé (service de diagnostic anténatal, cadre de maternité, médecin). Dans 91% des cas (n=126), les particuliers ont signalé la malformation de leur enfant et 9% (n=13) leur propre malformation.

La personne porteuse d'une agénésie de membre la plus âgée était née en 1949, et les enfants porteurs d'une agénésie de membre les plus jeunes étaient nés en 2019 ou sont à naître.

Un peu plus de 40% des signalements concernaient des enfants nés sur les 5 dernières années, entre 2014 et 2019. Environ 15% des personnes porteuses d'agénésie de membre signalées concernaient des adultes nés avant les années 2000.

Enfin, 39 personnes ont signalé en marge de leur situation personnelle, la présence dans leur entourage d'au moins une autre personne porteuse d'ATMS isolée, dont la période à risque de la grossesse s'était déroulée dans une zone géographique proche. Parmi ceux-ci, 7 signalements de clusters possibles de personnes porteuses d'ATMS remplissaient l'ensemble de critères présentés dans l'arbre décisionnel, certains de ces signalements concernant la même zone géographique. Ces signalements ont ainsi été transmis aux Cellules régionales de SpFrance couvrant le département de résidence des mères pendant leur grossesse. Un signalement en région Hauts de France a été invalidé suite à l'expertise clinique et génétique des malformations signalées, qui a conclu à des diagnostics différents. Les autres signalements de groupements possibles de personnes porteuses d'ATMS sont actuellement en cours d'investigation par la Cellule Paca<sup>7</sup>, celle de Nouvelle Aquitaine et celle d'Auvergne

---

<sup>7</sup> Les enfants porteurs d'une ATMS nés en 2016 en région Paca ont été signalés à la presse en 2018 par le Remera, et s'étaient spontanément signalés au Remera. La famille d'un de ces enfants avait également rempli la fiche de signalement Voozanno.

Rhône-Alpes. Les conclusions des investigations seront présentées ultérieurement lorsqu'elles seront terminées. Par ailleurs, une demande d'information complémentaire a été envoyée à 4 personnes ayant signalé plusieurs personnes porteuses d'ATMS sur un périmètre donné, afin de procéder à une nouvelle évaluation de leur signalement. Enfin, pour les 28 autres signalements, (soit un peu plus de 70% des signalements indiquant la présence d'au moins une personne porteuse d'ATMS dans l'entourage), certains des critères entrant dans la définition de « cas groupés » n'étant pas remplis, aucune suite n'a été donnée à la première étape des investigations. Les informations de ces signalements, collectées et enregistrées dans la base, contribuent au travail de veille.

#### 4.4.3 Conclusions relatives au traitement de ces signaux

Cette base de recueil des signalements est un outil ad hoc mis en place temporairement pour répondre aux attentes des citoyens. Les Agences régionales de santé constituent les points d'entrée de tout signalement d'une maladie ou d'un événement de santé inquiétant ou émergent [<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>]. Néanmoins, pour répondre aux fortes attentes de la population, l'ensemble des signalements spontanés a été pris en compte et enregistré. Basée sur du volontariat, cette base ne peut en aucun cas être utilisée comme un outil de surveillance épidémiologique des agénésies transverses de membre supérieur, ou plus globalement des réductions de membres congénitales.

Les caractéristiques de ce système limitent fortement ses possibilités d'identifier en routine de manière fiable des suspicions d'agrégats spatio-temporels. Les biais liés au signalement volontaire et non exhaustif, les difficultés pour valider les diagnostics de ces signalements et pour définir une unité espace-temps permettant d'envisager une investigation représentent des contraintes majeures.

Malgré ces limites, cet outil a permis d'échanger avec les citoyens, et mis en lumière leur souhait d'être impliqués dans les investigations menées sur les ATMS. Ces échanges ont souligné le sentiment d'isolement des familles et l'absence ou l'insuffisance d'information sur les structures auprès desquelles les familles peuvent se tourner après l'annonce de la malformation. L'ensemble de ces éléments constitue des enjeux majeurs rapportés par les signalants auxquels une réponse doit être apportée.

Ainsi, au vu de ces limites et des enjeux présentés, les objectifs et le mode de fonctionnement de ce dispositif doivent maintenant être revus, et ce notamment sur la base des recommandations du Comité d'experts scientifiques (CES) en lien avec le Comité d'orientation et de suivi (COS) pour améliorer la réponse aux demandes et aux attentes des familles.

**Références :**

- Centers for Diseases Control and Prevention, Investigating Suspected Cancer Clusters and Responding to Community Concerns, 2013, [https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6208a1.htm?s\\_cid=rr6208a1\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6208a1.htm?s_cid=rr6208a1_w) .  
Dernier accès juillet 2019.
- Gagnière B, Rouget F. Investigation d'un signalement d'agénésies de l'avant-bras dans une commune du Morbihan. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. 11 p. [http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf\\_internet\\_recherche/SPF00000502](http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf_internet_recherche/SPF00000502). Dernier accès juillet 2019.
- Gnansia E. Les conditions sont réunies pour une première situation d'identification d'un tératogène environnemental. [http://solr.gmsante.fr/RDP/2019/3/RDP\\_2019\\_3\\_253.pdf](http://solr.gmsante.fr/RDP/2019/3/RDP_2019_3_253.pdf). Dernier accès juillet 2019.
- Kulldorff M, Athas W, Feuer E, Miller B, Key C. Evaluating cluster alarms: A space-time scan statistic and brain cancer in Los Alamos. American Journal of Public Health, 1998; 88:1377-1380.
- Ollivier R, Isidor B, King L. Investigation d'un agrégat spatio-temporel de malformations congénitales dans une commune de Loire-Atlantique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. 8 p. [http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf\\_internet\\_recherche/SPF00000504](http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf_internet_recherche/SPF00000504)
- OMS, *ICD-10. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth Revision*, vol. 3, Genève, World Health Organization, 1994 Santé Publique. <https://icd.who.int/browse10/2016/en>. Dernier accès juillet 2019.
- Posada de la Paz M, Taruscio D, Groft SC, Rare diseases epidemiology, update and overview. second edition. Advances in Experimental Medicine and Biology Public Health England. Guidance for investigating non-infectious disease clusters from potential environmental causes. 2019. <https://www.gov.uk/government/publications/non-infectious-disease-clusters-investigation-guidelines>. Dernier accès en juillet 2019.
- Remera. Détection d'un agrégat spatio-temporel d'anomalies réductionnelles des membres chez des enfants nés dans l'Ain entre 2009 et 2014. <https://www.Remera.fr/wp-content/uploads/2018/07/Rapport-clustering-spatio-temporel-V6-sans-annexe.pdf>. Dernier accès juillet 2019.
- Santé publique France. Investigation d'une suspicion d'agrégat spatio-temporel de malformations congénitales dans le département de l'Ain. Saint-Maurice : Santé publique France, 2018. 9 p. [http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf\\_internet\\_recherche/SPF00000503](http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf_internet_recherche/SPF00000503). Dernier accès juillet 2019.

- Santé publique France et Anses. Point d'étape au 31 janvier 2019 de la saisine sur les agénésies transverses des membres supérieurs du 29 octobre 2018. <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dg-19-d-0050.pdf>. Dernier accès juillet 2019.
- InVS, Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses, 2005.  
[http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf\\_\\_\\_internet\\_recherche/INV5845](http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf___internet_recherche/INV5845)
- California birth defects monitoring program, Investigating birth defects clusters: a systematic approach, 1999
- Williams LJ, Honein MA, Rasmussen SA. Methods for a Public Health Response to Birth Defects Clusters. *Teratology*.66:S50 –S58 (2002)  
[www.fbdr.org/pdf/Cluster\\_investigations.pdf](http://www.fbdr.org/pdf/Cluster_investigations.pdf) Dernier accès juillet 2019.

## 5. Facteurs de risques environnementaux et non environnementaux, hors étiologie génétique ou chromosomique

### 5.1 Introduction

#### 5.1.1 Contexte et objectifs de la revue de littérature

En réponse à la saisine, une revue de littérature visant à rechercher et à identifier de manière exhaustive les facteurs de risque liés à la survenue de réductions de membre congénitales, hors étiologie chromosomique ou génétique identifiée, est en cours de réalisation. L'objectif de cette revue est de permettre aux experts du CES d'évaluer la plausibilité de l'implication des facteurs de risque identifiés, de générer éventuellement de nouvelles hypothèses étiologiques, et de hiérarchiser si cela est possible ces facteurs de risque. L'identification de facteurs de risque environnementaux a fait l'objet d'une attention particulière pour répondre à la saisine qui indiquait la recherche de « causes environnementales potentielles, pratiques ou comportements pouvant conduire à de tels cas d'agénésie ». D'une très grande ampleur, la réalisation de cette revue mobilise les scientifiques de différentes agences et les experts du CES. Ce chapitre vise à présenter la méthode d'une première recherche pilote réalisée au dernier trimestre 2018 par Santé publique France, ainsi que la méthode d'une très large recherche systématique impliquant les membres du CES, et les professionnels de l'Anses, de Santé publique France et de l'Ansm. Ce chapitre présentera aussi de manière macroscopique les grandes catégories de facteurs de risque identifiées par la revue pilote et la revue systématique, et conclut sur les moyens nécessaires à la conduite des prochaines étapes de travail d'analyse de la littérature existante.

#### 5.1.2 Définition d'un facteur de risque d'origine environnementale

Un facteur de risque environnemental peut être physique (e.g. rayonnements ionisants, champs électromagnétiques, ultra-sons), chimique (exposition à des substances chimiques minérales ou organiques), biologique (e.g. agents infectieux, produits végétaux), social, psychosocial ou esthétique (OMS, 1994 ; Menard et al., 2008).

Un facteur de risque d'origine environnementale peut être lié, via les voies d'exposition :

- à la contamination du milieu de vie de l'individu : air extérieur ou intérieur de l'habitat, sols, eau... ;
- au mode de vie de l'individu : tabagisme actif ou passif, alcoolisme, alimentation, médicaments... ;
- aux conditions de vie de l'individu : activité professionnelle, habitat, bruit... ;

- aux conditions climatiques environnementales : radiations naturelles, changements climatiques.

D'origine externe, il est généralement opposé au facteur de risque interne correspondant au risque génétique (hérédité, maladies congénitales par exemple) (OMS, 1994 ; Menard et al., 2008). Des interactions entre des facteurs génétiques et environnementaux sont possibles, des facteurs génétiques pouvant modifier la susceptibilité à des expositions environnementales.

### 5.1.3 Pathologies chroniques et gravidiques

D'autres facteurs de risque, e.g. présence de pathologies chroniques chez la mère ou le père, rôle de pathologies gravidiques, ont aussi fait l'objet d'une recherche dans cette revue de littérature, afin d'être le plus exhaustif possible sur les facteurs de risque potentiels liés à la survenue de réductions de membre.

### 5.1.4 Méthode des revues bibliographiques pilote et systématique

#### 5.1.4.1 Revue bibliographique pilote

Cette première recherche pilote, réalisée au dernier trimestre 2018, visait à actualiser et approfondir la recherche bibliographique préalablement effectuée dans le cadre de la surveillance et des investigations réalisées dans l'Ain, le Morbihan et la Loire-Atlantique, en élargissant le périmètre de recherche aux réductions de membre congénitales. Cette recherche poursuivait les objectifs de disposer de données actualisées sur la situation épidémiologique européenne et internationale concernant les réductions de membre congénitales et de réaliser une première identification des facteurs de risque liées aux réductions de membre congénitales, hors anomalie génétique ou chromosomique. Cette recherche était contrainte par le temps, puisqu'elle devait permettre la production de résultats préliminaires pour le point d'étape, prévu au début du mois de février 2019.

Les paragraphes suivants visent donc à présenter la méthode de cette recherche pilote, le diagramme de sélection des articles retenus, ainsi que les grandes catégories de facteurs de risque évoquées par ces articles identifiés. Enfin les enseignements de cette recherche dans la réalisation de la recherche systématique sont détaillés.

### **Etapas de la recherche pilote**

Cette recherche a été réalisée sur la littérature internationale ; les bases de données Medline (via PubMed), Scopus, Cochrane Library, CINAHL, Web of Science, BDSP (Banque de données en santé publique) ont été interrogées. Le périmètre de recherche a été défini en sélectionnant les articles rédigés en langues française et anglaise, sans limite d'antériorité, hormis pour les articles rapportant des données de prévalence, qui ne devaient pas être antérieures à l'année 2000. Une recherche de la littérature grise a également été réalisée. Les sites Internet des registres de malformations congénitales et organismes de santé publique en France, en Europe et à l'international ont été consultés et parfois contactés en vue de récupérer les documents.

Le processus de recherche a été itératif, plusieurs requêtes ont ainsi été réalisées. L'examen des résultats et un travail de réflexion après chaque requête ont permis d'affiner le processus. Les termes scientifiques utilisés pour cette recherche, pour répondre aux objectifs qui lui étaient assignés sont présentés dans le Tableau 5.1. Afin d'identifier dans un temps limité les articles les plus pertinents, des termes d'exclusion ont aussi été intégrés aux équations de recherche, puisqu'ils paraissaient hors du périmètre de recherche de facteurs de risque liés à la survenue de réductions de membre congénitales.

*Tableau 5.1: Termes scientifiques et termes d'exclusion utilisés dans la recherche pilote sur l'épidémiologie descriptive et analytique des réductions de membre congénitales, réalisée au sein de Santé publique France au dernier trimestre 2018. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.*

Partie du corps concernée	Malformation	Période	Scope de la recherche	Terme d'exclusion
<b>Limb</b>	Dysplasia	Congenital	Epidemiology	Asparagine
<b>Limbs</b>	Defect	Fetal	Prevalence	synthetase
<b>Body part</b>	Deformity*	Foetal	Incidence	Deficiency
	Reduction*	Infants	Frequency	Primary
	Abnormalities*	Newborn	Surveillance	Dyskinesia
	Anomalies*	Child/children	Investigation	Split-hand/foot
		Perinatal	Etiology	Malformation
		periconceptional	Registry	ICTEV
	Pregnancy	Case report	Brachial palsy	
	Development	Cluster	Clubfoot	
	Birth	Risk factors	Equino varus	
	Baby	Aetiological Factors	"hydroxyisobutryl-	
	Prenatal	Exposure	CoA	
	Offspring		Split	
			Amelia	
		Club foot		
		Club-foot		
		Equino		
		Dyskinesia		

Les requêtes itératives réalisées, adaptées aux bases de recherche consultées, sont présentées en Annexe 19.

Un total de 4 202 articles issus de la littérature internationale et 66 documents issus de la littérature grise ont été identifiés. Chaque article a ensuite fait l'objet d'une procédure de sélection, excluant ceux traitant des agénésies des membres dues à une anomalie génétique, portant sur des cas de réduction de membres chez les animaux, traitant de malformations autres que les réductions de membre, ainsi que les articles rapportant des données de prévalence antérieures aux années 2000. Au total ont été retenus 124 articles portant sur l'épidémiologie descriptive des réductions de membre congénitales, 230 articles investiguant les facteurs de risque environnementaux et non environnementaux liés à la survenue de

réduction de membre, et 61 articles s'intéressant à la nosographie de l'anomalie, la validation du diagnostic et la prise en charge de la malformation congénitale (Figure 5.1).

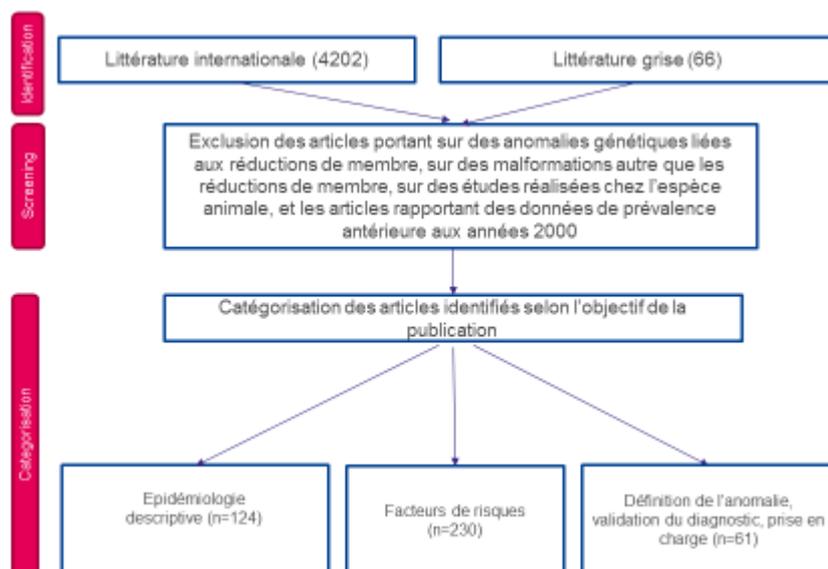


Figure 5.1: Diagramme de sélection des articles issus de la recherche pilote sur l'épidémiologie descriptive et analytique des réductions de membre congénitales, réalisée au sein de Santé publique France au dernier trimestre 2018. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

Cette recherche pilote a permis d'identifier dans la littérature les grandes catégories de facteurs de risque suivantes, **sans présumer de la plausibilité de leur lien avec la survenue de réductions de membres congénitales** :

- facteurs de risque sociodémographiques ;
- exposition maternelle et paternelle au tabac et à l'alcool en période péri-conceptionnelle et pendant la grossesse ;
- exposition pendant la période péri-conceptionnelle et durant la grossesse à des substances récréatives illicites ;
- facteurs de risque nutritionnels ;
- présence d'une pathologie chronique chez la mère avant et pendant la grossesse ;
- survenue d'une hyperthermie et/ou événement infectieux pendant la grossesse ;
- réalisation de procédures obstétricales invasives pendant la grossesse ;
- survenue de blessures et de traumatismes physiques durant la grossesse ;
- exposition à certains médicaments en période péri-conceptionnelle et pendant la grossesse ;
- exposition à des rayonnements ionisants ;

- exposition environnementale et/ou professionnelle de la mère ou du père à des substances chimiques.

### **Limites et enseignements de la recherche pilote**

Cette recherche pilote, à visée généraliste, a permis de mieux appréhender l'hétérogénéité des facteurs de risque étudiés dans la littérature pour leur implication potentielle dans la survenue de réductions de membre congénitales. L'expertise scientifique des membres du CES a conduit à s'interroger sur la pertinence d'utiliser des termes d'exclusion. En outre, l'identification adéquate de facteurs de risque environnementaux nécessitait de relancer une nouvelle recherche, incluant dans les requêtes des termes scientifiques spécifiques aux expositions environnementales et professionnelles.

#### **5.1.5 La recherche systématique de la littérature**

##### **5.1.5.1 Élaboration d'une liste de mots clés pour la recherche systématique**

Afin d'effectuer une revue de la littérature la plus exhaustive possible sur les causes possibles d'agénésies transverses des membres supérieurs, un ensemble large de mots-clés inspirés de la recherche préliminaire a été utilisé pour la recherche bibliographique. La difficulté de l'exercice résidait dans le fait d'être le plus exhaustif possible, en identifiant le maximum d'articles pertinents, tout en évitant d'identifier le plus possible les articles non pertinents pour ne pas allonger le temps de tri des publications. Une liste de termes scientifiques a été organisée en 6 groupes de mots : le premier groupe était relatif aux membres, le deuxième aux malformations, le troisième à des termes scientifiques et médicaux décrivant les malformations, le quatrième aux périodes d'intérêt, le cinquième aux risques environnementaux afin de permettre une identification spécifique de ces derniers, et le sixième groupe ciblait la recherche aux données épidémiologiques, qu'elles soient descriptives ou analytiques. Cette liste est présentée dans le Tableau 5.2. Il est à noter que les termes étaient utilisés au singulier et au pluriel lors de l'interrogation des bases de données.

Tableau 5.2 : Liste des termes utilisés pour la recherche bibliographique systématique sur les facteurs de risque d'agénésies transverses du membre supérieur, réalisée par l'Anses et Santé publique France, validée par les experts du comité d'experts scientifique sur les ATMS en mars 2019. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

# 1 Membres	# 2 Malformations	# 3 Termes descriptifs scientifiques et médicaux	# 4 Période	# 5 Risques environnementaux		#6 Epidémiologie
Limb	Deficient	<u>Ectromelia</u>	Congenital	Contaminant	Etiology	Epidemiology
Extremity	Deficiency	<u>Adactyly</u>	Fetal	Chemical	Drug & medicine	Prevalence
Forelimb	« Reduction defect »	Amelia	<u>Foetal</u>	Toxicant	Teratogen, <u>teratogeny</u>	Incidence
Upper limb	Absence	<u>Acheiria</u>	Infants	« Endocrine disruptor »	Irradiated	Frequency
Arm	Absent	<u>Hemimelia</u>	Newborn	« Endocrine disrupter »	Irradiation	Surveillance
Forearm	Amputation	<u>Meromelia</u>	Child / children	« Maternal exposure »	X-ray	Investigation
Front limb	Malformation	<u>Abrachia</u>	Perinatal	« Paternal exposure »	Radioiodine	Etiology
Hand	Anomaly		<u>Periconcepti onal</u>	« Occupational exposure »	"Air pollution"	Registry
Digit	Abnormal*		Pregnancy	« Occupational risk »	"Air pollutant"	Case report
Finger	Aplasia		Birth	« Environmental exposure »	"Drinking water"	Cluster
Limb bud	Agenesis		Prenatal	« Individual exposure »	Hazardous	Risk factors
	Transverse defect		In utero	Pollution	Hazard	<u>Aetiological factors</u>
	« Limb defect »		Gestation	Contamination	Solvent	Exposure
			Gestational	Pollutant	Food	
			Gravidity	Risk factor	Agriculture	
			Neonatal	Radiation	Agricultural	
			Neonate	Uranium	hydrocarbon	
			<u>Foetus / fetus</u>	Pesticides	« Non environmental»	
			Embryo	Exposure	Environmental	
			Offspring	Alcohol	Fertilizer	
			Intrauterine / intra-uterine	Thrombophilia	Phytoplankton toxins	
					Teratogen*	

### 5.1.5.2 Bases de données consultées pour la recherche

La méthode PRISMA (Gedda, M., 2015), méthode standard et reconnue pour les revues de la littérature, recommande de réaliser une requête bibliographique dans au moins deux bases de données différentes. Le groupe de travail a choisi d'interroger PubMed et Scopus du fait de la pertinence et de l'importance de leurs répertoires de données respectifs.

Les équations utilisées pour la requête dans ces bases de données reprennent les groupes de termes de la liste, validée par le CES (cf. Tableau 5.2), en les associant par des liens booléens (cf. ci-dessous). Les bases ont été interrogées par l'Anses en accord avec les fonctionnalités de recherche propres à chacune d'elles.

Ainsi dans Scopus la requête a été conduite dans les champs « titre », « mots-clés » et « résumé », sans limite concernant la date de publication, en utilisant une équation sous la forme :

(#1 W/2 #2) OR #3) AND #4 AND #5 AND #6

Le lien booléen W/2 indique que les termes des groupes #1 et #2 ne doivent pas être espacés de plus de deux mots dans les champs de recherches sélectionnés, ce qui a permis d'améliorer la spécificité de notre recherche.

L'équation sous forme développée est disponible en Annexe 20.

La recherche effectuée dans Pubmed reprend la liste de termes validés tout en s'adaptant aux particularités d'indexation de PubMed qui est basée sur l'utilisation du thesaurus « Medical Subject Headings » (MeSH) de la bibliothèque nationale de médecine des Etats-Unis (National Library of Medicine (NLM)).

Cette recherche Pubmed a donc été conduite en 3 temps :

- tout d'abord, une recherche utilisant l'indexation MeSH ciblée aux branches d'intérêt pour les ATMS disponibles sous le sujet « Limb deformity, congenital » et sans limite concernant la date de publication, a été conduite en utilisant l'équation :

("Upper Extremity Deformities, Congenital"[Mesh]) OR "Ectromelia"[Mesh]

- puis une autre recherche utilisant l'indexation MeSH a été réalisée afin de récupérer toute les publications potentiellement intéressantes, indexées sous le sujet « Limb deformity, congenital » sans être indexées dans une de ses branches disponibles. L'équation suivante a donc été utilisée :

"Limb Deformities, Congenital"[Mesh] NOT ("Arachnodactyly"[Mesh] OR "Brachydactyly"[Mesh] OR "Ectromelia"[Mesh] OR "Lower Extremity Deformities, Congenital"[Mesh] OR "Foot Deformities, Congenital"[Mesh] OR "Polydactyly"[Mesh] OR "Proteus Syndrome"[Mesh] OR "Syndactyly"[Mesh] OR "Thanatophoric Dysplasia"[Mesh] OR "Upper Extremity Deformities, Congenital"[Mesh])

Enfin, afin d'identifier les publications récentes qui n'auraient pas encore été indexées grâce au MeSH, les références publiées entre le 01/01/2017 et le 07/05/2019 ont été recherchées dans le champ « text word » en utilisant une équation similaire à celle utilisée dans la base Scopus sous la forme :

(#1 AND #2) OR #3) AND #4 AND #5 AND #6

La fonction liée à l'utilisation du lien booléen W/n dans Scopus n'est en effet pas disponible sur Pubmed. L'équation sous forme développée est disponible en Annexe 20.

L'interrogation de ces 2 bases de données le 07/05/2019 a ainsi permis d'identifier un total de **21 550 articles**, après élimination automatique des doublons à l'import dans le logiciel de gestion de références bibliographiques Endnote.

Devant ce nombre extrêmement important d'articles, un premier tri a été réalisé dans le logiciel Endnote afin de limiter le « bruit de fond » d'articles non pertinents pour la saisine. Ce travail a consisté à écarter les syndromes et pathologies liés aux déficiences de membres connues en se basant sur l'article de Gold et de ses coauteurs, publié en 2011 (Gold et al., 2011). Par exemple, les associations de type VACTER /VACTERL, les syndromes à caractère héréditaire tels que le syndrome d'Adams-Oliver, les anémies de Fanconi ou les anomalies chromosomiques de type trisomie 18 ont été écartés à l'aide de mots-clés correspondant présents dans le titre des publications. De la même façon de nombreux articles en référence à l'ostéoporose, à un déficit en vitamine D ou encore à des fractures et traitements chirurgicaux ont été écartés sur la base de la présence de ces termes dans leurs titres ou leurs mots-clés.

Ce premier tri a identifié un total de 3333 références a priori en lien avec des substances médicamenteuses, sur la base de termes suivants (« drug(s) » ou « drug-induced », « thalidomide », « misoprostol », « valproic acid ») présents dans le titre et les mots-clés et d'absence de terme (dans tous les champs) se référant à un facteur environnemental tel que « environment », « occupation », « pollution », absents de tous les champs. Ces références

ont été transmises à l'ANSM avec les autres références identifiées comme ayant trait à une exposition médicamenteuse lors de la phase d'exclusion (voir ci-dessous) pour une analyse ultérieure.

Après un dédoublonnage dans la base Endnote, un total de **8 155** références a ainsi été identifié servant de base à la revue de littérature effectuée.

Les nouveaux articles pertinents qui ne seraient pas présents dans la base mais cités dans les articles analysés, seront inclus dans la base finale.

#### 5.1.5.3 Pré-tri des articles sur la base de leurs titres et résumés

L'exclusion des articles non pertinents a été proposée par l'Anses ou Santé publique France et systématiquement validée par un expert du CES compétent ou par un rapporteur nommé par l'Anses<sup>8</sup>.

La pertinence des articles pour l'expertise en cours a été évaluée sur la base de leur titre et résumé, quand celui-ci était disponible. Pour cela, la liste des articles a été triée en trois catégories : « à garder », « à exclure » et « à discuter ». En cas de divergence de point de vue entre le premier lecteur et l'expert, les articles validés par l'expert comme « à discuter » ont été ajoutés à la liste des articles « à garder ».

Afin d'harmoniser le travail entre les différents analystes, une grille d'exclusion a été établie. Les articles concernant d'autres sujets que les anomalies des membres, ou d'autres malformations (ex : brachydactyly, syndactyly,...), ou le traitement des malformations des membres (ex : acte chirurgical, prothèses,...) ont été exclus. La prise en compte du caractère isolé de la malformation a été actée par les experts du CES lors de sa séance du 29 mars 2019. En se basant sur les critères utilisés par les registres français pour définir une ATMS, l'absence de syndrome génétique ou chromosomique connu, l'absence d'autres

---

<sup>8</sup> Les rapporteurs nommés par l'Anses pour ces travaux étaient le Docteur MENETRIER Florence (DRF/D3P/Unité PROSITON-CEA), le Docteur VASSEUR Paule (UMR 7360-CNRS-UFR Sciences fondamentales et appliquées, Université de Lorraine), et le Docteur LAKHAL Laila (Unité ToxAlim de recherche en Toxicologie alimentaire-Département de santé animale-INRA).

malformations et absence de brides amniotiques a été appliquée à la recherche bibliographique.

De plus, les articles faisant référence à la maladie des brides amniotiques, à des causes génétiques connues ou rapportant des cas de polymalformations ou d'autres syndromes malformatifs, qui n'avaient pas été exclus lors du tri automatique opéré par le logiciel Endnote, l'ont été lors de cette phase. Néanmoins, certains articles renseignant sur les gènes et protéines impliqués ont été conservés dans une catégorie appelée « mode d'action » pour pouvoir, le cas échéant faire un état de la connaissance scientifique sur ce sujet.

Par ailleurs, les articles rapportant des effets chez l'animal, en particulier les études de toxicologie ont été conservées, afin d'étudier si le modèle animal utilisé permettait d'envisager une hypothèse pertinente chez l'humain.

Sur ces bases, les articles hors sujet ou non pertinents ont été directement écartés en justifiant de la raison de cette exclusion, comme défini dans le Tableau 5.3 ci-dessous. Ceux jugés pertinents ont été retenus pour la commande du texte intégral et les articles pour lesquels les binômes n'étaient pas d'accord ou hésitaient ont été versés dans la catégorie « à garder » afin d'être étudiés dans la phase d'inclusion suivante. Lorsqu'un expert du CES ou un rapporteur nommé par l'Anses excluait un article précédemment identifié comme « à discuter », l'article était exclu.

*Tableau 5.3 : Justifications des décisions concernant la pertinence des publications selon les situations rencontrées lors de la phase d'exclusion des articles identifiés lors de la revue systématique sur les facteurs de risque d'agénésie transverse du membre supérieur. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.*

Situations rencontrées	Décisions	Justifications
Articles possédant une référence aux ATMS dans le titre	A garder sauf si : <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'absence du membre est non congénitale</li> <li>• l'article fait référence au Mouse ectromelia virus</li> </ul>	Permet de distinguer les absences de membres entre elles et aussi les articles basés sur des homographes aux mots-clés
Facteur de risques environnementaux ou non environnementaux et facteurs protecteurs étudiés pour leur association avec la survenue de réduction de membre.	A garder Peuvent inclure les descriptions de cas. Pour certains facteurs de risque, les descriptions de cas représentent la majorité des sources d'information. Les experts évalueront ensuite le poids à leur donner.	Répond à l'objectif de cette revue : d'identifier les facteurs de risques des ATMS. Articles mis dans les catégories : « substance chimique », « condition maternelle », « agriculture », « alimentation », « description de cas », « environnement de vie », mode de vie », « diagnostic=facteur de risque », « facteur protecteur », « facteur infectieux », « condition de l'enfant », « rayonnements ionisants », « reproduction assistée », « risque professionnel » et « surveillance ».
Présentations de données descriptives (prévalence, incidence, fréquence)	A garder	Serviront à l'objectif : dispositif de données actualisées sur la prévalence des réductions de membre  Mis dans une catégorie « Epidémiologie »
Clusters, agrégats spatio-temporels, cas multiples	A garder	Serviront à l'objectif : recherche d'autres cas de clusters de réduction de membre

<b>Situations rencontrées</b>	<b>Décisions</b>	<b>Justifications</b>
		Mis dans une catégorie « Epidémiologie »
Réduction de membre chez animal	A garder	Souvent des études toxicologiques. Peut évoquer des hypothèses chez l'humain à évaluer selon la pertinence du modèle animal.  Mis dans l'une des catégories identifiées plus haut en précisant que l'étude est effectuée chez l'animal
Amélioration du dépistage ou de diagnostic pour les réductions de membre	A garder	Fait partie des objectifs du CES. Mis dans une catégorie « Imagerie »
Critères de classification pour les réductions de membre	A garder	Mieux définir la malformation Mis dans une catégorie « Classification »
Présentation d'un mécanisme d'action et embryogénèse	A garder	Pour état de la connaissance scientifique sur le sujet. Ce sujet pourra néanmoins n'être évalué que dans un rapport ultérieur Mis dans une catégorie « Mécanisme d'action »
Doublon	A exclure	Référence retrouvée plusieurs fois
Présentation d'une cause chromosomique ou génétique.	A exclure	Cependant pourront être retrouvés et analysés ultérieurement, non pris en compte dans la définition du registre français (doit être isolé) Mis dans une catégorie « Génétique »
Réduction de membre présentée avec une ou	A exclure dans un premier temps. Seront	Possible étiologie ou facteur de risque commun

<b>Situations rencontrées</b>	<b>Décisions</b>	<b>Justifications</b>
deux autres malformations associées	analysés dans un second temps	Cependant non pris en compte dans la définition du registre français (doit être isolé) Mis dans une catégorie « autre malformation » pour analyse dans un second temps.
Réduction de membre incluse dans un syndrome polymalformatif (plus de deux autres malformations associées) (VACTERL, POLAND, autre)	A exclure	N'est pas l'objet de la saisine actuelle.  Mis dans catégorie « autre malformation »
Impact psychosocial, devenir à long terme, prise en charge, opération, reconstruction	A exclure dans un premier temps.	Le CES a pour objectif de se prononcer pour l'amélioration de la prise en charge. Mis dans une catégorie « Traitement/réparation/reconstruction » ou « prise en charge » et pourront ainsi être facilement retrouvés.
Réduction de membre associée à la présence de brides amniotiques (« amniotic band, amniotic ring »)	A exclure dans un premier temps.	Absence de consensus dans la littérature pour s'assurer de la pertinence du critère « bride amniotique » dans la définition du caractère isolé  La définition du registre français a été retenue pour cette recherche bibliographique et donc ces articles ont

Situations rencontrées	Décisions	Justifications
		été exclus dans le cadre de la saisine actuelle. Mis dans la catégorie « bandes amniotiques »
Autre sujet non lié à une malformation des membres	A exclure	Hors sujet Mis dans la catégorie « autre sujet »
Médicaments, dispositif médical ou vaccins.	A exclure En précisant « médicament ». Si interaction médicamenteuse avec un autre facteur de risque : à conserver	À transmettre à l'ANSM pour analyse ultérieure
Absence de résumé et titre non évocateur	A exclure	Pas d'indice évocateur Mis dans « absence de résumé » ou « autre sujet »
Absence de résumé et titre potentiellement évocateur d'une ATMS ou facteur de risque	A discuter	A discuter selon le titre et en prenant en compte délai imparti pour la revue de la littérature. Mis dans « absence de résumé »
Incertitude sur la pertinence de l'article	A discuter	A discuter Articles conservés pour la suite de la revue bibliographique en l'absence de décision « à exclure » lors de la relecture de l'expert.

Une étape d'harmonisation des catégories sélectionnées pour chaque article a été effectuée afin de s'assurer que la catégorisation était homogène parmi les lecteurs ou relecteurs et que les objectifs et les paramètres d'exclusion ou d'inclusion des articles tels que présentés ci-dessus étaient implémentés de manière homogène. Ainsi à la suite de cette harmonisation, certains articles initialement exclus après une double lecture ont pu être finalement gardés s'ils entraient dans le périmètre défini de la recherche. A l'inverse, si des articles initialement

identifiés comme « à garder » devaient être « à exclure » ou « à discuter », ils ont été versés dans le corpus restant d'articles attendant une relecture d'expert pour une nouvelle discussion.

À ce jour, **6 085** articles ont subi une double lecture succincte sur la base de leur titre et résumé, dont **4 857** ont été considérés à exclure et **1 228** à garder pour la phase suivante. De plus, **2 070** articles à exclure ou à discuter selon le premier lecteur, attendent une validation de la part d'un expert.

#### 5.1.5.4 Analyse préliminaire de l'étude bibliographique

À l'issue de la double lecture sur la base du titre et du résumé lors de la phase d'exclusion de la revue bibliographique décrite plus haut, il apparaît que les articles considérés comme « à garder » pour la phase d'inclusion sur la base du texte intégral, sont principalement des articles d'épidémiologie ou pouvant renseigner sur un mécanisme d'action, ainsi que des articles concernant des descriptions de cas de malformations des membres. Par ailleurs, la catégorie rapportant le diagnostic comme étant un facteur de risque de malformation congénitale, contient un nombre significatif d'articles, souvent anciens et ayant principalement pour objet la choriocentèse. En ce qui concerne les facteurs de risques environnementaux, on peut noter qu'un certain nombre d'articles s'intéressent à des substances chimiques, à l'agriculture, au mode de vie, aux rayonnements ionisants, ainsi qu'à l'alimentation. Cependant, nombre de ces articles concernent des études toxicologiques réalisées in vitro ou chez l'animal. Ces articles seront ainsi évalués sur leurs méthodologies et leurs résultats tout en prenant en compte la pertinence du modèle animal étudié par rapport à l'humain. Contrairement à la grille d'exclusion (voir Tableau 5.3), il apparaît aussi qu'un certain nombre d'articles catégorisés « autre malformation », « autre sujet », « génétique » ou « médicament » ont été identifiés comme « à garder » (Figure 5.2).

Les articles conservés pour la phase suivante de l'étude bibliographique feront l'objet d'une analyse critique et détaillée afin d'en extraire les données pertinentes. Il sera possible d'étayer ou d'infirmer toute hypothèse de lien entre une cause identifiée et la survenue d'ATMS.

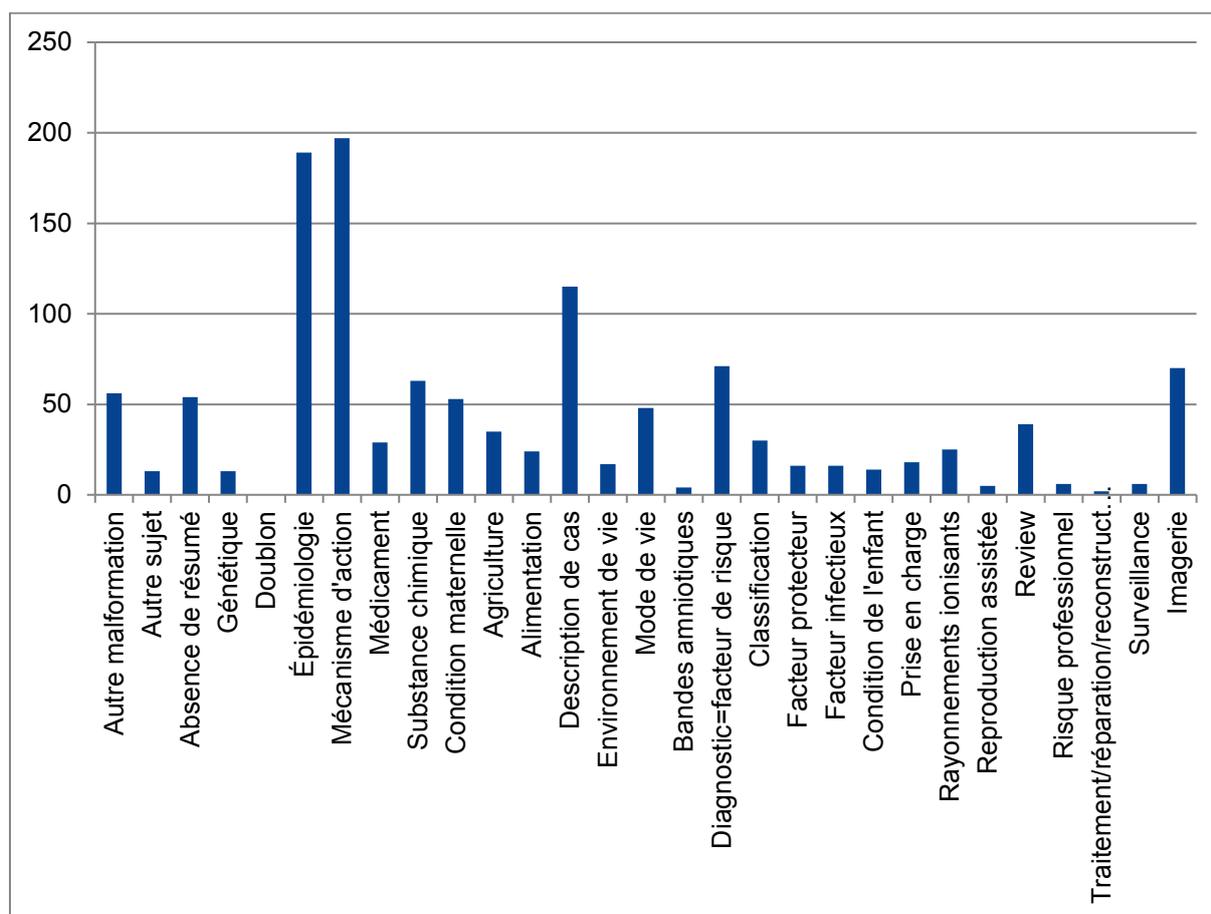


Figure 5.2 : Histogramme résumant le nombre d'articles retenus lors de la phase d'exclusion de la revue systématique de littérature sur les facteurs de risque d'ATMS, à l'issue du processus de double lecture, par catégorie. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

#### 5.1.5.5 Étapes suivantes à la recherche systématique et ressources associées

La suite de la revue bibliographique consistera, en application de la méthode PRISMA, à juger de la pertinence des articles gardés à l'issue de la première phase d'exclusion, sur la base du texte intégral. A cet effet, l'établissement de trois grilles de lecture des articles (études *in vitro*, *in vivo* et épidémiologiques) pour en extraire des données exploitables pour la rédaction du rapport d'expertise va être proposée aux experts par les agences pour validation de leur part.

Ainsi ces grilles, une fois validées, permettront de guider la lecture des articles conservés, d'en homogénéiser l'extraction des données et de conserver une traçabilité concernant l'évaluation de chaque article.

L'expérience des agences lors de travaux similaires déjà conduits, permet d'estimer une durée de 40 minutes à 1 heure 20 à consacrer par article, comprenant à la fois la lecture et le

remplissage de la fiche de lecture. Sans prendre en compte les 2 070 articles « à exclure » ou « à discuter » n'ayant pas encore subi la deuxième lecture par un expert du CES ou d'un rapporteur nommé par l'Anses, cela revient à consacrer une durée totale de 820 à 1 637 heures pour une lecture unique des 1 228 articles conservés à ce jour, soit plus d'une personne dédiée uniquement à cette recherche à temps plein pendant une année (en pratique, deux à trois personnes).

Enfin, à l'issue de cette phase, le poids à donner aux articles alors conservés devra être discuté par les experts du CES. La mutualisation des compétences et des expertises est absolument nécessaire dans ce travail complexe, dont les résultats pourront être intégrés dans la réalisation d'investigations futures.

#### **Avis et recommandations du CES**

Cette revue bibliographique, visant à identifier de manière exhaustive des facteurs de risques liés aux réductions de membre congénitales est, à notre connaissance, inédite en France. Pour répondre à son objectif et répondre aux critères de rigueur nécessaires à la production de résultats robustes, elle a nécessité la mutualisation des compétences de plusieurs agences de surveillance de la santé sanitaire en France, ainsi que celles des experts du CES. Compte-tenu du nombre de références identifiées et du large spectre de facteurs de risque potentiels, la complexité, le temps nécessaire à la réalisation de ce travail et les ressources humaines pour le réaliser doivent être appréhendés. Les résultats de ces travaux seront essentiels pour orienter les investigations futures, qu'elles soient menées par les agences sanitaires françaises ou par des équipes de recherche, et répondre aux questionnements légitimes des familles et des professionnels de santé.

**Références :**

- Gedda, M., Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses, Kinésithérapie, la Revue, Volume 15, Issue 157, 2015.
- Gold, N. B., et al. Anatomic and etiological classification of congenital limb deficiencies. American journal of medical genetics, 2008.
- Menard C, Girard D, Léon C, Beck f (dir.). Baromètre santé environnement 2007. Saint-Denis: INPES, coll. Baromètre santé (420 p), 2008.
- OMS (Organisation Mondiale pour la Santé). Déclaration sur l'action pour l'environnement et la santé en Europe. Deuxième Conférence européenne sur l'environnement et la santé. Helsinki, Finlande, 20-22 juin 1994.

## 5.2 Contributions citoyennes

En complément des investigations menées par les coordonnateurs des agences et le CES et compte tenu d'une volonté partagée de répondre à l'ensemble des hypothèses formulées, il a été retenu de recueillir et d'analyser les contributions citoyennes en termes d'hypothèses, associées ou non à des malformations signalées.

### 5.2.1 Méthode de réception et de traitement des contributions

Pour soumettre leurs hypothèses sur les facteurs de risque potentiellement liés à la survenue des réductions de membres, les citoyens ont adressé des contributions aux équipes en charge des travaux sur les ATMS.

- À SpFrance
  - o par courrier ;
  - o par mail sur la boîte « nous contacter », le message étant ensuite adressé aux équipes en charge des investigations sur les ATMS ;
  - o par mail sur la boîte « atms » créée et utilisée spécifiquement par l'équipe en charge des investigations dans ses échanges avec le public ;
  - o enfin par l'intermédiaire d'une fiche de signalement, spécialement élaborée pour permettre aux particuliers qui le demandent de signaler un fœtus, un enfant ou un adulte porteur d'une ATMS ;
- À l'Anses
  - o par courrier ;
  - o par mail sur la boîte « nous contacter » ;
  - o par mail sur la boîte « alertes » qui, selon le thème du message adressé, permet de rediriger le message aux équipes en charge des investigations sur les ATMS ;
- À la Direction générale de la santé (DGS), qui transmet ces hypothèses citoyennes aux équipes en charge des investigations sur les ATMS de SpFrance et de l'Anses
  - o par courrier ;
  - o par mail sur la boîte du Ministère des Solidarités et de la Santé.

Ces contributions ont pu également émaner de professionnels de santé et de scientifiques, qui les ont transmises directement aux professionnels des deux agences, à la DGS ou via l'intermédiaire des membres des Comités d'orientation et de suivi (COS) ou du Comité d'experts scientifiques (CES).

Enfin, plusieurs particuliers, souhaitant signaler à SpFrance la présence d'une malformation congénitale concernant leur enfant ou eux-mêmes, ont joint à ce signalement une ou plusieurs hypothèses concernant des facteurs de risques potentiellement liés à la survenue de la malformation<sup>9</sup>.

Tous les messages reçus ont fait l'objet de l'envoi d'un accusé de réception aux contributeurs.

Par ces différents canaux de recueil, SpFrance et l'Anses ont numéroté et compilé l'intégralité des contributions citoyennes soumises dans la période du 4 octobre 2018 au 13 mai 2019. Un tableau, présenté en Annexe 21, a ainsi été construit, reprenant le numéro de l'hypothèse, son origine (canal de réception et type de contributeur), sa date de réception ainsi qu'une description des facteurs de risques évoqués et justifications apportées. Un travail de mutualisation et d'anonymisation des hypothèses reçues entre SpFrance et l'Anses a ensuite été réalisé.

Une analyse du contenu des hypothèses émanant de ces contributions citoyennes, dont les résultats sont présentés dans le paragraphe suivant, a par ailleurs été menée. Pour l'ensemble de ces contributions, le ou les facteurs de risque proposés par les contributeurs ont été caractérisés. Certaines hypothèses citoyennes ont pu ainsi être regroupées lorsqu'elles concernaient un même facteur de risque. Dans cette approche, elles ont été catégorisées en deux types, selon qu'elles contenaient uniquement une proposition d'hypothèse pour expliquer la survenue de réductions de membres, ou qu'elles y associaient un signalement d'un ou plusieurs individus porteurs de malformations congénitales ou de pathologies chez la mère ou chez l'enfant.

Enfin, les hypothèses citoyennes ont été mises en regard de la recherche systématique afin de proposer une première estimation du nombre d'articles faisant le lien entre une hypothèse citoyenne proposée et les articles scientifiques contenus dans la recherche systématique.

### 5.2.2 Description des contributions et des hypothèses

---

<sup>9</sup> Le traitement des signalements de fœtus, d'enfants ou d'adultes porteurs d'ATMS, par les particuliers, est présenté dans la section 4.4 du rapport.

Entre le 4 octobre 2018 et le 13 mai 2019, 48 contributions citoyennes ont été compilées, cinq constituant des doublons (reçues à la fois par SpFrance et l'Anses).

Au total, 43 contributions citoyennes uniques ont fait l'objet d'une analyse (Annexe 21).

Trois contributions ont été reçues exclusivement par l'Anses, 2 par la DGS, 2 reçues conjointement par la DGS et SpFrance, 1 reçue conjointement par l'Anses et SpFrance et 33 reçues par SpFrance. Deux contributions ont été prises en compte en dehors des canaux de recueil présentés préalablement : elles ont fait l'objet de présentations au CES et au COS car les hypothèses proposées portent sur les cas étudiés dans le cadre de la présente expertise.

Les contributeurs étaient des associations (1), le corps médical (3), des scientifiques (7) et des particuliers (32).

Concernant le type de contributions reçues, 23 concernaient la formulation d'une ou plusieurs hypothèses sur des causes potentielles d'agénésies qu'il conviendrait d'étudier. Parmi celles-ci, 2 contributions ont indiqué des hypothèses en lien avec les signalements de cas à l'origine de la présente expertise. Le nombre d'hypothèses émises associées au signalement de fœtus, d'enfants ou d'adultes porteurs d'une malformation congénitale était de 20. Pour ces cas, les propositions d'étiologies potentielles étaient indiquées à la suite des caractéristiques personnelles et médicales décrivant la malformation congénitale rapportée.

Différents types de facteurs de risque ont été suggérés par les contributions citoyennes (Tableau 5.4). Dans ce tableau, les facteurs ont été présentés selon la catégorie « hypothèse seule » ou « hypothèse + signalement de malformations ».

*Tableau 5.4 : Hypothèses sur les facteurs de risque d'ATMS, de malformations congénitales ou d'autres pathologies de la mère et de l'enfant, suggérées par les contributions citoyennes reçues entre le 4/10/2018 et le 13/05/2019 par Santé publique France, l'Anses, la DGS, et par le CES et le COS sur les ATMS. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.*

<b>Hypothèses + déclaration de malformations</b>		
<b>Facteurs de risque</b>	<b>Nombre d'hypothèses rapportées par les contributeurs</b>	<b>Description</b>
<b>Produits phytopharmaceutiques</b>	15	Vie à proximité de lieux d'épandages de produits phytopharmaceutiques (4) Proximité de terres agricoles (7) Parents éleveurs et agénésies animales observées Enfants de parents agriculteurs Signalement de malformations dans un élevage de poulet chez les parents d'un enfant atteint d'agénésie Exposition à des épandages pendant la grossesse (2)
<b>Eau</b>	2	Pollution du réseau d'eau potable Consommation d'eau du puits
<b>Acte chirurgical</b>	1	Intervention chirurgicale pendant la grossesse
<b>Champs électromagnétiques (CEM)</b>	1	Ondes radars des aéroports et antennes relais
<b>Autres facteurs chimiques</b>	1	Bassin minier à proximité de malformations à la naissance
<b>Médicaments</b>	1	Prise pendant la grossesse de clomifène

<b>Hypothèses seules</b>		
<b>Facteurs de risque</b>	<b>Nombre d'hypothèses rapportées par les contributeurs</b>	<b>Description</b>
<b>Produits phytopharmaceutiques</b>	8	<p>Proximité des résidences à des activités agricoles (souvent mention de céréales / viticulture)</p> <p>Résider dans une commune rurale, d'avoir été présent lors d'épandages de phytosanitaires</p> <p>Etre issu d'une famille d'agriculteurs, ou d'un parent travaillant dans un magasin de produits phytosanitaires</p> <p>Tournesols traités aux pesticides ayant entraîné des malformations dans un élevage de pigeons</p> <p>Pesticide Folpel ayant une structure chimique proche de la thalidomide</p> <p>Glyphosate</p> <p>Utilisation frauduleuse de produits importés illégalement en France</p> <p>Mésusage et utilisation à des doses supérieures aux doses de sécurité</p> <p>Utilisation plus importante en 2011-2012 en raison d'un contexte particulier</p> <p>Tests de produits phytopharmaceutiques en plein champ</p>
<b>Autres facteurs chimiques</b>	7	Via les revêtements de sols des parcs pour enfants (liant polyuréthane)

<b>Hypothèses seules</b>		
		<p>Via la proximité des domiciles des mères à une zone industrielle, à des carrières (risques associés aux procédés de fabrication, à la taille des granulats, aux particules fines, nanoparticules, substances chimiques),</p> <p>Via l'utilisation de peintures contenant des solvants, COV ou composés néoformés à partir de produits Écolabel</p> <p>Lors d'incendies (dioxines, PCB)</p> <p>Via l'utilisation de répulsif contre l'Ibis sacré</p> <p>Via le mésusage de désinfectants</p>
<b>Rayonnements ionisants (RI)</b>	6	<p>Rayons gamma cosmiques avec diminution champ magnétique terrestre</p> <p>Proximité d'installations nucléaires</p> <p>Présence d'uranium dans les matériaux de construction</p> <p>Exposition des parents à de l'uranium appauvri</p> <p>Défaut d'appareils de radiographie</p> <p>Césium</p>
<b>Eau</b>	5	<p>Puits potentiellement contaminé</p> <p>Contamination par des rejets de papeterie (2)</p> <p>Pollution du réseau d'eau potable par des travaux</p> <p>Pollution du réseau hydrographique et des nappes aquifères</p>
<b>Médicaments</b>	4	<p>Consommation de médicaments pendant la grossesse dont thalidomide, vieux stock de médicaments, azathioprine</p>
<b>Toxines</b>	3	<p>Mycotoxines</p>

<b>Hypothèses seules</b>		
		Toxines phytoplanctoniques (marines et cyanotoxines) (2)
<b>Pollution de l'air</b>	2	Risque chimique et physique des particules émises dans l'air : transferts aériens de polluants, exposition à différentes tailles de granulats de carrières
<b>Agent biologique</b>	1	Virus, zoonose
<b>Ultrasons</b>	1	Défaut d'appareils d'échographie
<b>Plantes / graines toxiques</b>	1	Hypertension pulmonaire et <i>Crotalaria spectabilis</i> dans les années 70
<b>Alimentation</b>	1	Consommation excessive de graines de tournesol

### 5.2.3 Mises en regard des hypothèses citoyennes avec les données de la recherche systématique

Parmi les 8 155 articles sélectionnés pour la recherche systématique (cf. paragraphe 5.1), une première estimation de la bibliométrie applicable aux facteurs de risque proposés et la survenue d'ATMS a été réalisée.

Cette première estimation bibliométrique n'a pas porté sur les facteurs de risque « médicaments », « rayonnements ionisants » et « ultrasons », qui feront l'objet d'une analyse ultérieure, avec l'appui possible d'autres agences (ANSM, IRSN).

Une liste de termes scientifiques correspondant aux informations données dans chacune des hypothèses a servi à identifier, si possible, des articles scientifiques pertinents (Tableau 5.5). La requête a été effectuée dans les résumés des articles. Lorsqu'aucun article n'a pu être identifié, la requête a été élargie à la recherche systématique correspondant aux 21 550 articles (Section 5.1). Le nombre d'articles concernant la survenue d'ATMS et les facteurs de risque suggérés par les contributions citoyennes ont ainsi été sélectionnés et dénombrés.

*Tableau 5.5 : Première estimation du nombre d'articles issus de la recherche systématique portant sur les ATMS évoquant les facteurs de risque suggérés par les contributions citoyennes. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.*

Facteurs de risque suggérés par les contributions citoyennes	Termes scientifiques sélectionnés pour les requêtes dans la revue bibliographique exhaustive	Nombre d'articles identifiés
<b>Produits phytopharmaceutiques</b>	agriculture, chemical, corn, farmer, farming, field, <u>folpet</u> , fungicide, GBH, glyphosate, glyphosate based herbicide, herbicide, insecticide, pesticide, phytosanitary, sunflower, vine, viticulture, wheat, wine, winegrower	33
<b>Autres facteurs chimiques</b>	air pollution, air pollutant, <u>benzen</u> , chemical, chemical plant, coal, <u>coallier</u> , dioxin, <u>diphenylmethane diisocyanate</u> , disinfectant, fine particles, harmful, industrial waste, industry, mine, mining, minor, <u>nanoparticule</u> , PCB, poisoning, polychlorinated biphenyl, polyurethane, <u>pyralene</u> , quarry, repulsive, solvent, waste	7
<b>Pollution de l'air</b>	air pollution, ambient air, <u>atmospheric pollution</u>	6
<b>Agent biologique</b>	infection, parasite, virus, zoonosis	5
<b>Eau</b>	drinking water, paper mill, rainwater, tap water, water, water pollutant, well water	3
<b>Toxines</b>	mycotoxin, phytoplankton, sea coast, sea pollution, seawater	2
<b>Champs électromagnétiques</b>	electromagnetic fields, radiofrequencies, antennas, antenna sites, radar waves, airport	3
<b>Acte chirurgical</b>	<u>anesthesia</u> , <u>anesthetic</u> , laparoscopy, pregnancy, surgery, surgical	1
<b>Alimentation</b>	cereal, corn, seed, sunflower, wheat	0

Les résultats de cette première estimation bibliométrique (Tableau 5.5) sont spécifiques aux contributions citoyennes reçues par l'Anses et SpFrance. Ils ne préjugent pas de la possibilité d'identifier des articles complémentaires pertinents portant sur des facteurs de risque associés à la survenue d'ATMS qui n'auraient pas été proposés par les citoyens.

## 5.2.4 Perspectives

### 5.2.4.1 Poursuite et finalisation de la mise en regard des hypothèses citoyennes avec la revue bibliographique exhaustive

La première estimation bibliométrique présentée ci-dessus permet de visualiser les facteurs de risque pour lesquels des articles sont disponibles. Aucune analyse du contenu de ces articles n'ayant été effectuée à ce stade, ce travail ne permet pas d'analyser la plausibilité de chaque facteur de risque dans la survenue d'ATMS. Il est à noter que certaines hypothèses citoyennes renvoient à des informations faisant d'ores et déjà l'objet d'un recueil lors de l'investigation de signalements de cas telles que la profession des parents, la situation géographique précise du cas, etc. Pour autant, toutes les contributions citoyennes ont été prises en compte de façon exhaustive.

Dans l'optique du prochain rapport d'expertise, complémentaire à ce premier rapport, les différentes hypothèses émanant des contributions citoyennes seront mises en regard des résultats de la revue bibliographique exhaustive actuellement en cours et discutées.

Par ailleurs, de nouvelles équations de requête bibliographique pourront être construites afin de recueillir de nouveaux articles traitant de facteurs de risque spécifiques issus des contributions citoyennes, qui n'auraient pas été identifiés dans la revue bibliographique exhaustive décrite au chapitre 5.1. La littérature grise sera aussi exploitée lors de cette étape.

Cette évaluation complémentaire sera incluse dans une démarche plus générale d'évaluation de la plausibilité du lien entre l'exposition aux facteurs de risque identifiés et la survenue d'une ATMS. L'occurrence et la spécificité des facteurs de risque identifiés par ces contributions citoyennes pourront constituer des pistes de hiérarchisation des facteurs de risque à prendre en compte en priorité.

#### 5.2.4.2 Investigations complémentaires

Les hypothèses issues des contributions citoyennes qui s'avèreraient pertinentes, après mise en regard des données de la littérature et de l'expertise des membres du CES, pourront être étudiées dans de futurs travaux.

Toutefois, leur intégration aux recherches menées, comme pour les hypothèses issues de la revue de la littérature, nécessite que les données permettant d'évaluer l'exposition à ces

facteurs de risque aient été collectées ou soient évaluables rétrospectivement, ou bien qu'elles puissent être recueillies dans de futures enquêtes.

Au final, l'analyse de ces contributions citoyennes pourra amener à :

- alimenter la réflexion en complément des questionnements et investigations identifiés par les agences ou le CES sans se focaliser uniquement sur les cas à l'origine de la présente expertise ;
- enrichir les équations de requête bibliographique pour certaines hypothèses en augmentant le nombre de termes scientifiques ;
- écarter des hypothèses sur la base de critères objectivés compte tenu des résultats de la littérature, des investigations déjà menées ou d'autres facteurs explicites ;
- prendre en compte ces hypothèses dans le cadre de futures études ou plans de surveillance.

### **5.3 Identification de substances chimiques d'intérêts sur la base des dossiers réglementaires**

L'objectif de ce travail d'analyse est d'identifier les substances chimiques réglementées susceptibles d'entraîner des malformations du développement correspondant à des agénésies transverses du membre supérieur et pouvant conduire à des expositions environnementales. Ces altérations du développement peuvent être rapportées dans les études conduites chez l'animal constituant le dossier réglementaire de ces substances chimiques. Les substances chimiques<sup>10</sup> étudiées dans ce rapport sont :

- les produits biocides sont destinés à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre, par une action chimique ou biologique. Il s'agit de tous les produits ménagers, domestiques ou industriels (hors produits phytopharmaceutiques définis ci-après) de type désinfectants, rodenticides, insecticides, etc. Leur mise sur le marché et leur utilisation sont encadrées au niveau

---

<sup>10</sup> Les substances chimiques sont, selon le code du travail, les éléments chimiques et leurs composés tels qu'ils se présentent à l'état naturel ou tels qu'ils sont obtenus par tout procédé de production contenant éventuellement tout additif nécessaire pour préserver la stabilité du produit et toute impureté résultant du procédé, à l'exclusion de tout solvant pouvant être séparé sans affecter la stabilité de la substance ni modifier sa composition.

communautaire par le règlement européen (UE) n°528/2012. Les produits biocides sont composés de substances actives et d'excipients. Seules les substances actives biocides chimiques, et non les biologiques, sont pertinentes dans le cadre de cette expertise ;

- les produits phytopharmaceutiques. Ce terme générique regroupe un ensemble de produits formulés et utilisés pour lutter contre des organismes nuisibles aux végétaux et aux cultures tels que les insectes ravageurs (insecticides), les champignons et autres moisissures (fongicides), les adventices (herbicides), les vers parasites (nématocides), les limaces.... Leur mise sur le marché est encadrée au niveau communautaire par le règlement européen (CE) n°1107/2009. Seuls les produits phytopharmaceutiques chimiques, et non les biologiques, sont pertinents dans le cadre de cette expertise ;
- les substances chimiques hors phytopharmaceutiques et biocides soumises au règlement REACH, règlement européen (CE) n°1907/2006 visant à sécuriser la fabrication et l'utilisation des substances chimiques dans l'industrie européenne. Celui-ci concerne toutes les substances chimiques, y compris les substances naturelles, les substances organiques et les métaux/métalloïdes : celles utilisées dans des procédés industriels et celles rencontrées dans des mélanges, comme dans les produits de nettoyage, les peintures ; les substances contenues dans des articles comme les textiles, les meubles, les équipements informatiques ou les composés électroniques ;

Les substances chimiques soumises à ces trois réglementations sont aussi soumises au règlement (CE) n° 1272/2008 (règlement CLP).

L'application du CLP permet d'identifier les dangers que peuvent présenter les substances chimiques du fait de leurs propriétés, dont leurs effets sur la santé. Classifier une substance, c'est donc déterminer à quelle classe et catégorie de danger(s) elle appartient. Dans le cadre de ce rapport, on s'intéresse aux substances reprotoxiques susceptibles d'impacter le développement des enfants à naître i.e. les substances reprotoxiques de catégories 1A (toxicité pour la reproduction humaine avérée), 1B (toxicité pour la reproduction humaine présumée) ou 2 (toxicité pour la reproduction humaine suspectée). La catégorie reflète un niveau de preuve issu des données scientifiques). Les mentions de danger associées sont les suivantes :

- H360 : Peut nuire à la fertilité (F) ou au fœtus (D)
- H361 : Susceptible de nuire à la fertilité (f) ou au fœtus (d).

Actuellement, le règlement CLP possède 4 264 entrées dont certaines couvrent plusieurs substances qui font l'objet d'une même classification harmonisée. Pour ces substances, les dispositions de classification et d'étiquetage adoptées au niveau de la Commission européenne doivent obligatoirement être appliquées. Pour toutes les substances soumises au règlement CLP mais ne bénéficiant pas d'une classification harmonisée, l'exercice de classification doit être réalisé par le fabricant, l'importateur ou l'utilisateur en aval. On parle alors d'auto-classification. Au 9 juin 2019, elles étaient au nombre de 147 766<sup>11</sup>.

Les substances chimiques autres que les substances biocides, phytopharmaceutiques et relevant du règlement REACH, telles que les substances radioactives, les médicaments, les médicaments vétérinaires, les produits cosmétiques, les dispositifs médicaux, les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux (y compris additifs ou arômes) à l'état fini tels que destinés à l'utilisateur final ne sont pas soumis aux dispositions du règlement CLP.

- les médicaments vétérinaires : plus de 2 000 médicaments à usage vétérinaire sont actuellement disponibles sur le marché français. Ces médicaments et les substances actives qui les composent sont encadrés au niveau communautaire par le règlement européen (UE) 2019/6 et ne sont pas soumis au règlement CLP. Les cas pathologiques ayant conduit à cette saisine se trouvent dans des régions d'élevage. La présence de molécules à usage thérapeutique a été identifiée dans des eaux de surface ou des eaux souterraines à l'état de traces. Cette eau peut être utilisée pour la consommation humaine, après traitement pour être rendue potable. D'autre part, l'administration de médicaments vétérinaires à des animaux producteurs de denrées peut entraîner la présence de résidus dans les denrées alimentaires (la viande, le poisson, le lait, les œufs et le miel) obtenues à partir de ces animaux traités, cette présence est prise en compte dans l'évaluation des risques de ces substances. Une autre source potentielle d'exposition par contact lors des interactions homme/animal est elle aussi prise en compte lors de l'évaluation de la sécurité pour l'utilisateur. Même si la probabilité que les médicaments vétérinaires soient responsables des pathologies observées est faible, il a paru important de n'exclure aucune piste *a priori*. Aussi, un exercice indépendant a été conduit sur ces substances pour identifier celles qui sont susceptibles de produire des altérations du développement telles que des agénésies transverses.

---

<sup>11</sup> <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database>

### 5.3.1 Travail effectué sur les substances chimiques couvertes par REACH, les substances phytopharmaceutiques et les biocides conjointement avec l'Agence chimique européenne (ECHA).

#### 5.3.1.1 Méthodologie de l'établissement de la liste des substances d'intérêt

En se basant sur les informations compilées dans les bases de données de l'Agence chimique européenne, un travail de recherche automatique et sans *a priori* a été effectué consistant à :

- lister toutes les substances chimiques présentant des caractéristiques de toxicité connues pour la reproduction (avec des effets sur le développement). Les filtres utilisés étaient :
  - les substances qui ont une classification harmonisée H360D ou H361d ;
  - les substances pour lesquelles un processus de classification harmonisée pour leur toxicité sur le développement est en cours sans que celui-ci ait été implémenté dans le règlement ;
  - les substances auto-classées H360D ou H361d ;
  - les substances dont les classifications H360 ou H361 ne précisant pas si elles étaient fixées pour la fertilité ou le développement ont également été incluses dans l'analyse.
- Identifier, les substances enregistrées dans le règlement REACH pour lesquelles il existe au moins un enregistrement complet rapportant dans les champs-texte des malformations du développement (téatogènes) au moyen d'une recherche à l'aide des mots-clés suivants : Developmental malformations, Skeletal malformations, Developmental toxicity, Developmental Teratogenicity, Congenital malformations, Teratogenic, Limb absence, Limb malformation, Limb agenesis, Limb dysplasia, Limb anomaly, Limb abnormality, Limb deficiency, Limb defects

### 5.3.1.2 Analyse

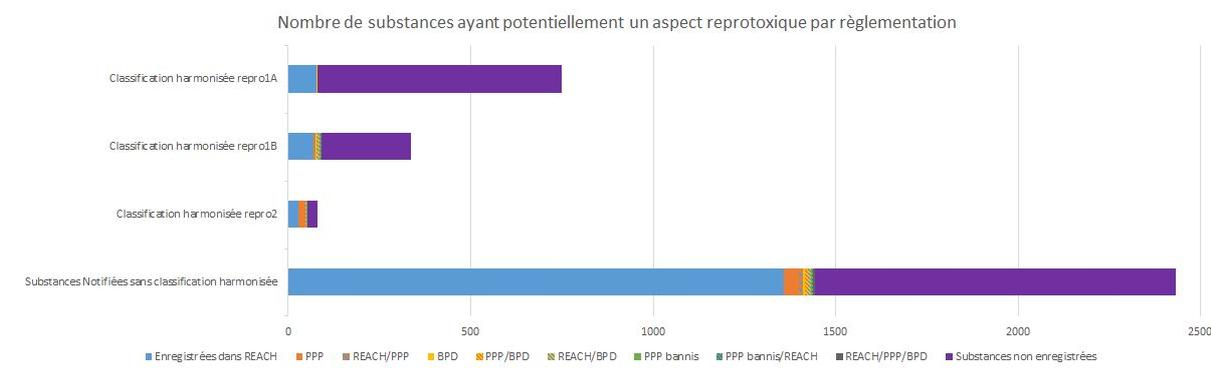


Figure 5.3 : Histogramme représentant le nombre de substances ayant potentiellement un aspect reprotoxique (selon le CLP), et en fonction des réglementations.

Tableau 5.6 : Tableau détaillant les données de l'histogramme précédent, présenté en Figure 5.3

	Enregistrées PPP	REACH/PPP	BPD	PPP/BPD	REACH/BPD	PPP bannis	PPP bannis/REACH/PPP/	Substances non enregistrées	
Substances Notifiées sans classification harmonisée	1359	39	12	6	7	9	4	3	989
Classification harmonisée repro2	27	17	4		2	0	1	1	27
Classification harmonisée repro1B	69	3	2	3	4	5	3	1	245
Classification harmonisée repro1A	78	0	0	1	0	1	NP	0	668
Total substances found	1359	39	12	6	7	9	4	3	989

Cette recherche sans *a priori* montre qu'il existe de nombreuses substances chimiques susceptibles d'induire des malformations du développement lorsqu'elles sont testées sur des animaux de laboratoire (on parle de danger et celui-ci est renseigné par le règlement CLP) c'est-à-dire susceptibles d'entraîner des malformations sur le fœtus si la mère est exposée au moment clef et à une dose capable de provoquer cet effet (On parle alors de risque qui est un ratio entre une dose provoquant un effet et une dose d'exposition ou une probabilité qu'une situation dangereuse survienne. Ces calculs sont conduits lors de l'évaluation de risque.). Le chiffre total de 2 431 substances mérite d'être consolidé.

La première ligne du tableau regroupe les substances en cours de classification (21 des 25 substances phytopharmaceutiques et 7 des 8 biocides appartenant à cette catégorie) ou auto-classées. Concernant les auto-classifications, elles peuvent être dues à la présence d'impureté(s) classée(s). Elles sont majoritairement classées reprotoxiques de catégorie 2 (755 sur les 1 187) ou 1b (293). Les substances notifiées mais non enregistrées sont par exemple des substances naturelles parfois retrouvées à l'état de trace ou des substances présentes sur le marché européen à moins d'une tonne par an. Aucun dossier à notre disposition ne permettra de vérifier l'origine de cette notification. Une recherche bibliographique et par similarité de structure pourrait apporter des informations.

Parmi les substances classées reprotoxiques de catégorie 1B, on trouve 9 substances actives phytopharmaceutiques et quelques substances actives biocides comparées aux substances enregistrées sous REACH et aux substances notifiées. Il conviendra ici de valider le nombre de substances biocides qui ressortent de cette analyse et de rechercher l'effet précis concerné puis de comparer la dose à laquelle apparaîtrait cet effet.

Parmi les 78 substances chimiques enregistrées sous REACH et faisant l'objet d'une classification harmonisée de catégorie 1A, celles dont la recherche de texte rapporte des malformations des membres ont été isolées. Ces 21 substances sont des composés métalliques connus pour entraîner des malformations squelettiques et des retards du développement cognitif. Pour les autres, il n'est pas possible à ce stade de conclure si ces malformations (squelettiques ou retard de développement cognitif) sont à l'origine du classement. Pour cela, il faudrait analyser les données présentes dans les dossiers d'enregistrement et les dossiers de classification. Le nombre important de substances non enregistrées comme reprotoxiques de catégorie 1A comparé aux nombres d'entrées du CLP provient d'entrées regroupant de très nombreuses formes de métaux et organométalliques classés de manière similaire qui peuvent être des substances naturelles non mises sur le marché (exemple, l'entrée 082-001-00-6 du CLP concernant les composés du Plomb qui contient 732 substances). Parmi les substances actives biocides approuvées, il n'y a que 2 substances classées reprotoxiques de catégorie 1A (brodifacoum et warfarine), qui sont utilisables pour des usages rodenticides uniquement et qui étaient aussi des substances actives phytopharmaceutiques avant 2007 et 2014 respectivement (ie qu'elles avaient des usages plus importants alors).

Les substances de catégories 2 ne sont pas présentées ici.

#### 5.3.1.3 Limites de l'analyse :

Cette analyse présente un certain nombre de limites liées à l'utilisation d'une base de données de grande dimension :

- la manipulation de grands tableaux peut conduire à des erreurs difficiles à identifier. Il s'agit d'être vigilant dans les analyses faites et les produits de sortie. Certaines substances ont été identifiées comme manquantes dans le tableau qui sera remis à

jour, en particulier concernant les substances de catégorie 2. Le chiffre total de 2431 substances mérite d'être consolidé ;

- la recherche automatique dans le texte des dossiers d'enregistrements fait ressortir des mots clefs moins précis que « limb deficiency ». Par ailleurs, ces recherches automatiques peuvent être impactées par des erreurs de saisie (faute d'orthographe, terme utilisé inapproprié) ;
- la recherche de texte ne permet pas de distinguer les dossiers qui rapportent « Pas de malformation squelettique » de ceux qui déclarent des « malformations squelettiques » à une certaine dose. Cette vérification n'a pas été faite. Il conviendrait de l'étendre aux autres substances identifiées dans cette analyse ;
- la caractérisation des dangers d'une substance, l'identification et la classification qui en découle se font majoritairement sur des données animales. Les données humaines sont prises en compte quand elles existent. Les études animales sont en général faites à plus fortes doses que les expositions environnementales et sur une substance unique. Les méthodologies d'évaluation actuellement disponibles et utilisées pour la classification des substances ne permettent pas de prévoir des effets chroniques cocktail,
- le contexte temporel de l'analyse : le travail effectué reflète les substances classées et autorisées au moment où il est mené. Pour les produits phytopharmaceutiques, une analyse plus approfondie est nécessaire pour identifier les produits autorisés ou substances actives classée aujourd'hui 1A/B mais approuvées au moment des cas humains dont l'autorisation a été depuis retirée. Pour les produits biocides, il faut noter que le règlement prévoit un régime transitoire lors duquel tous les produits existants sont autorisés tant qu'ils n'ont pas été évalués.

#### 5.3.1.4 Proposition d'approfondissement possible

Le travail ci-dessus a été effectué dans un temps court alors qu'il nécessiterait plusieurs mois supplémentaires. Un certain nombre de pistes d'approfondissement sont présentées ici sans que leur faisabilité n'ait été évaluée.

- Faire de la recherche de texte dans les rapports ayant été rédigés pour les dossiers de classification CLP afin d'identifier, parmi les toxiques pour la reproduction, ceux qui sont classés à cause de malformations compatibles avec le sujet. L'expérience du travail présenté montre que ces extractions automatiques nécessitent des vérifications manuelles chronophages et complexes pour pouvoir être jugées fiables.

- Identifier les doses auxquelles ces effets apparaissent afin de pouvoir classer les substances en fonction de leur potentiel à induire ce genre de lésions en sachant que ces doses évaluées chez l'animal ne seront pas automatiquement transposables chez l'homme.
- Classer ces substances en fonction d'indicateurs d'exposition à partir des données fournies par l'ECHA correspondant à des scénarios d'utilisation par étape du cycle d'utilisation des substances (élaboration, intégration dans des produits, ...). Il convient de noter que les noms d'utilisation sont donnés dans un format non normalisé (synonymes, petites différences orthographiques, etc.), ce qui signifie que la lecture des décomptes par étape du cycle de vie doit être effectuée avec prudence. Il est très difficile, voire impossible de lier un usage à un volume de substance. Aussi, les éléments fournis seront au mieux partiellement informatifs.

La possibilité d'effectuer une recherche automatique, permettant de rapporter la pertinence de l'effet par rapport au sujet (ici agénésie transverse d'un membre), la dose à laquelle cet effet apparaît et le niveau potentiel d'exposition (de manière générale et pour les cas discutés dans ce rapport), devra être étudiée. Combinés à la plausibilité de l'effet pour l'homme (classification), ces paramètres permettraient de classer toutes ces substances pour les inclure dans des futurs plans de surveillance et enquêtes. Ce travail est nécessaire si on souhaite investir durablement dans la compréhension des facteurs de survenue et dans une meilleure protection. Il faut néanmoins insister sur la quantité importante que représenterait un tel travail pour un résultat incertain quant à sa capacité à répondre de manière pertinente à la problématique posée. Il devrait être conduit de manière programmée et non pas dans le cadre trop étroit d'une saisine.

Les ressources en adéquation avec la charge qu'il représente devront également être considérées.

Une autre analyse possible pourrait consister à classer ces substances de manière structurale pour identifier si certaines substances ont une structure proche de toxiques connus pour entraîner des malformations similaires, telles que la thalidomide.

### 5.3.2 Travail effectué sur les médicaments vétérinaires avec l'Agence nationale des médicaments vétérinaires (ANMV).

#### 5.3.2.1 Méthode de l'établissement de la liste des substances d'intérêt

De son côté l'ANMV a interrogé sa base de données des Résumés des caractéristiques du produit (RCP) des médicaments vétérinaires français (iRCP) à la date du 9 mai 2019. Afin d'identifier les substances actives (SA) contenues dans les produits vétérinaires réglementés qui auraient un potentiel tératogène, sur le développement des membres en particulier, un certain nombre de recherches ont été effectuées dans les dossiers contenus dans l'iRCP.

1. Recherche dans les rubriques « Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux » et « Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte » des résumés contenant les termes « térato », « embryo », « enceinte » ou « fœtus » inclus. Cette recherche a permis d'identifier 85 médicaments vétérinaires contenant différentes familles de substances actives.
2. Recherche dans la rubrique « Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte » des résumés contenant le terme « ont mis en évidence des effets tératogènes ». Cette recherche a permis d'identifier 141 médicaments vétérinaires.
3. Dans cette même rubrique, une recherche complémentaire sur les termes fréquemment utilisés dans les dossiers réglementaires des substances chimiques citées précédemment, à savoir « malformation », « anomalie » et « développement » a été effectuée. 90 médicaments vétérinaires ont été identifiés avec de nombreux recoupements avec le résultat des recherches précédentes. De cette manière, 6 substances actives supplémentaires ont été identifiées (Acide tiludronique, chlortétracycline, doxycycline, lévothyroxine, oxytétracycline, propofol).
4. Initialement, une recherche complémentaire visant à identifier les médicaments vétérinaires contenant les excipients reprotoxiques pour le développement : N-méthylpyrrolidone (NMP) et diméthylacétamide (DMA) (excipients connus pour être reprotoxiques) a été effectuée. Néanmoins, les effets reprotoxiques décrits sont :
  - pour la NMP, des malformations fœtales (lapin : os du crâne, cœur, vaisseaux - rat : non perforation de l'anus, absence de queue, anasarque, malformation des gros vaisseaux, mauvaise ossification des os du crâne). La plupart de ces malformations n'ont pas de lien mécanistique avec le sujet de la saisine. La pertinence de l'absence de queue comme marqueur dans les études animales est discutée mais pas tranchée et cette piste n'est donc pas écartée,
  - pour la DMA, une induction de la fœto-létalité et des malformations du cœur et des gros vaisseaux sont décrites chez le rat et le lapin après une administration par voie

orale ou sous-cutanée. Aucun effet n'est observé chez ces deux espèces après inhalation. Ces malformations n'ont pas de lien mécanistique avec le sujet de la saisine et cette piste est écartée.

5. Un tri a été fait sur les principes actifs et les excipients pouvant entraîner une malformation (potentiel tératogène avéré). Ceci a permis d'identifier in fine 28 substances actives.

### 5.3.2.2 Analyse

Dans ce contexte, l'identification et l'analyse des médicaments vétérinaires (substances actives et excipients) potentiellement reprotoxiques ont été réalisées puisque ceux-ci sont des sources de substances chimiques auxquelles les consommateurs et les milieux peuvent être potentiellement exposés.

Les résultats de ces recherches sont les suivants :

- 15 substances actives avec effets tératogènes mais qui ne touchent vraisemblablement pas les membres ;
- 3 substances actives (retrouvées dans 7 médicaments vétérinaires) avec effets tératogènes possibles sur les membres (oligodactylie, syndactylie, absence de queue...) :
  - Clomipramine,
  - Diltiazem,
  - Kétoconazole ;
- 10 substances actives (retrouvées dans 98 médicaments vétérinaires, dont 55 destinés à des animaux de rente) pour lesquelles nous manquons d'informations (malformations squelettiques mais de quel type, chez quel animal, à quelle dose, ...) :
  - acide salicylique,
  - apomorphine,
  - cimicoxib,
  - chlortétracycline,
  - détomidine,
  - doxycycline,
  - firocoxib,
  - itraconazole,

- oxytétracycline,
- thiamazole ;

Parmi ces 10 substances actives, 3 (oxytétracycline, doxycycline et oxytétracycline) sont présentes dans des médicaments vétérinaires indiqués chez des animaux de rente, pour un traitement de masse (6 prémélanges médicamenteux, 16 sous forme de poudre pour administration dans l'eau de boisson/aliment d'allaitement et 16 sous forme de poudre pour solution buvable). Comme pour les substances présentées dans le paragraphe précédent, il serait intéressant d'identifier les doses auxquelles ces effets apparaissent, ainsi que d'avoir des informations supplémentaires sur les types d'effets afin de pouvoir classer les substances en fonction de leur potentiel à induire ce genre de lésions. La plupart de ces médicaments sont aussi utilisés chez l'Homme et les données humaines dans la littérature portant sur "exposition pendant la grossesse et réductions de membre congénitales" sont en cours d'analyse et seront présentées dans le rapport suivant.

### 5.3.3 Comparaison des deux types de travaux et conclusions sur les substances chimiques.

Les travaux effectués sur les médicaments vétérinaires ont nécessité une revue détaillée des dossiers qu'il est impossible à mettre en œuvre sur le nombre de substances potentiellement reprotoxiques dans le cadre des autres réglementations. Dans les domaines où il s'applique, le règlement CLP et l'autoclassification permettent d'identifier les substances potentiellement d'intérêt. Ainsi, les travaux effectués ont permis de sélectionner des substances chimiques, d'intérêt au titre de leurs propriétés reprotoxiques, avec plus ou moins de précision selon les dossiers disponibles ou accessibles. Cette analyse pourrait être poursuivie dans la mesure où les méthodes de recherche systématique le permettent. Il faut néanmoins noter que l'obtention de données fiables demandera un temps de recherche/validation des données extraites considérable.

Au-delà du travail effectué, basé sur les propriétés de danger des substances, les dispositions réglementaires applicables se fondent sur des évaluations de risques pour démontrer que l'utilisation dans les conditions autorisées présente les garanties de sécurité nécessaires. Ici, il faut néanmoins distinguer, les réglementations médicaments vétérinaires, produits phytopharmaceutiques et biocides qui fonctionnent sur listes positives (les substances et usages listés font l'objet d'une autorisation) et permettent d'identifier les usages sans risques.

Ils déterminent des doses sans risque dans les conditions d'expositions qui sont précisées. Aussi, les autorisations sont délivrées sur le fondement d'une démonstration préalable que les doses auxquelles sont exposés les utilisateurs ou les consommateurs, dans des conditions normales d'utilisation, sont très inférieures à celles induisant les effets identifiés (déterminées à partir de doses inférieures à celles produisant un effet auxquelles un facteur de sécurité a été appliqué). D'autre part, le règlement REACH oblige les industriels à enregistrer les substances mises sur le marché (dès lors que le volume dépasse plus d'une tonne/an). Les données fournies dans le cadre de cet enregistrement permettent aux autorités d'identifier les substances dangereuses et de restreindre les usages à risque, mais sans que ce travail d'évaluation ne soit un préalable à leur utilisation. Aujourd'hui, les conditions d'utilisation des substances chimiques couvertes par REACH classées reprotoxiques de catégorie 1A ont majoritairement été évaluées. Néanmoins, de nombreuses substances chimiques couvertes par REACH et qui sont sur le marché n'ont pas été évaluées.

#### **Avis et recommandations du CES**

Ce lourd travail de recherche sans *a priori* de substances pouvant conduire à des ATMS pourrait, au mieux, permettre de prioriser les substances d'intérêts. Ces investigations nécessiteraient, à la fois un accès ciblé aux dossiers réglementaires, provenant pour partie au moins des metteurs sur le marché pour aller recueillir des éléments détaillés (doses d'apparition des effets, éléments sur les expositions) d'une difficulté variable suivant la constitution, l'accessibilité des dossiers et la possibilité de mener des fouilles automatisées robustes. Il faut aussi envisager que les effets observés, s'ils sont dus à une substance chimique unique, sont potentiellement dus à un mésusage, les réglementations en place au niveau européen permettant normalement d'éviter les conditions d'expositions entraînant les effets néfastes observables dans les modèles animaux. C'est pourquoi, dans la perspective de la poursuite des travaux, il est important que soit pesée l'utilité relative de la poursuite de cette identification par rapport à d'autres extensions de travaux pointés dans le présent rapport, comme, par exemple, l'analyse bibliographique.

#### **5.4 La vigilance concernant les risques liés à l'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse**

En parallèle de la recherche d'hypothèses sur les facteurs de risque provenant de la revue bibliographique, des remontées citoyennes et de l'identification de substances chimiques d'intérêts sur la base des dossiers réglementaires, une vigilance à l'exposition de certaines substances, notamment médicamenteuse est assurée, détaillée dans le rapport publié par SpFrance, ANSM et Inserm : Anomalies congénitales liées aux expositions médicamenteuses et environnementales - Proposition de réponse à la demande ministérielle de création d'un dispositif national de veille et de surveillance suite à une saisine, Santé publique France] en octobre 2018 :

([http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf\\_internet\\_recherche/SPF00000497](http://portaildocumentaire.santepubliquefrance.fr/exl-php/vue-consult/spf_internet_recherche/SPF00000497))

Ainsi l'Agence nationale de sécurité et du médicament et des produits de santé (ANSM) assure la mise en œuvre des systèmes de vigilance entrant dans son champ de compétence (pharmacovigilance, matériovigilance, réactovigilance, hémovigilance, addictovigilance et COSmétovigilance), la mise en œuvre de la biovigilance étant assurée par l'ABM depuis 2016 qui dispose de deux sources de données : les CPDPN, et les données sur l' Assistance médicale à la procréation (AMP).

S'agissant du risque d'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse, a été mis en place en janvier 2019 un réseau baptisé REGARDS (Reproduction Gestation And Risk of DrugS) pour renforcer la vigilance concernant les risques liés à l'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse. Ce réseau rassemble, au niveau national, des partenaires ayant des domaines de compétences différents et complémentaires : 4 registres de malformations congénitales, les deux registres départementaux des handicaps de l'enfant, l'association des centres régionaux de pharmacovigilance, l'Institut de mathématiques et l'Institut de recherche en informatique de Toulouse. Trois axes principaux vont être développés : surveillance de l'exposition aux médicaments pendant la grossesse (à partir des données du SNDS), détection de signaux pour augmenter la réactivité lors d'alertes et quantification du risque tératogène, fœtotoxique et à long terme. Actuellement, en France, les données des centres régionaux de pharmacovigilance (Banque nationale de pharmacovigilance, Terappel) et du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) permettent de surveiller de potentiels signaux.

En plus d'exploiter différentes sources de données dont celles issues du Système national d'informations inter-régimes d'assurance maladie (Sniiram) et du PMSI, le Service de Pharmacologie du CHU de Toulouse a constitué une base de données EFEMERIS (Évaluation chez la femme enceinte des médicaments et de leur risque), financée de façon non pérenne (par des appels d'offres publics notamment ANSM), qui croise les données de prescription de médicaments pendant la grossesse et les issues de grossesses (données de la PMI, CPDPN et PMSI) en Haute-Garonne et contient actuellement plus de 137 000 couples « mère-issu de grossesse ». Chaque source de données présente ses forces mais également ses limites (les données sur les malformations dans le Système national des données de santé (SNDS) ne sont pas exhaustives, EFEMERIS n'a pas un échantillon aussi important que le Sniiram...). Ceci souligne la nécessité de différentes sources d'informations complémentaires pour l'évaluation des risques des médicaments pendant la grossesse et de la mise en place éventuelle d'une base de données spécifiques couvrant un territoire géographique suffisant.

#### **Avis et recommandations du CES**

La mise en place d'une base de données dédiée à l'évaluation des risques malformatifs des médicaments pendant la grossesse en France pourrait être envisagée (par SPF et le réseau REGARDS financé par l'ANSM) par le croisement des données des registres de malformations français avec les données de remboursement de médicaments du SNDS. Cette base de données aurait l'avantage de couvrir un territoire géographique assez important et de croiser des données de remboursement de médicaments fiables avec des données exhaustives sur les malformations, ce qui serait un plus par rapport à l'existant.

## 6. Investigations environnementales complémentaires des clusters

### 6.1 Investigations environnementales complémentaires

Dans le cadre des investigations menées dans l'Ain, en Bretagne et en Loire Atlantique, les parents avaient été interrogés par questionnaire, en vue d'identifier d'éventuelles expositions domestiques et professionnelles de la mère et du père pendant la grossesse.

Par ailleurs, l'utilisation de bases de données existantes (BASOL<sup>12</sup>, BASIAS<sup>13</sup>, ARIA<sup>14</sup>, RPG<sup>15</sup>...) avait permis de rechercher la proximité éventuelle des domiciles pendant la grossesse avec des sources potentiellement polluantes (autoroute, zone cultivée, industrie...).

Ces investigations comportaient cependant des limites, liées notamment au fait que les questions avaient été posées plusieurs années après la naissance des enfants et que la recherche d'éventuelles sources de pollution avait été effectuée à proximité des domiciles mais pas systématiquement autour du lieu de travail des mères. Par ailleurs, les questionnaires utilisés (différents au sein des trois zones de signalement) n'avaient pas été développés pour rechercher spécifiquement les facteurs de risque des ATMS isolées. Il est donc possible que certains facteurs de risque n'aient pas été couverts par ces questionnaires.

En dehors du fait de résider en zone rurale et/ou agricole, aucun facteur de risque commun n'avait été identifié parmi l'ensemble des sujets des 3 zones concernées par ces signalements. De nombreuses hypothèses concernant un lien potentiel entre ces malformations et des expositions à des facteurs de risque environnementaux ont cependant été évoquées par les familles, ainsi que dans les autres remontées citoyennes (voir chapitre 5.2).

---

<sup>12</sup> Basol : Base de données sur les sites et sols pollués ou potentiellement pollués appelant une action des pouvoirs publics, à titre préventif ou curatif.

<sup>13</sup> Basias : Inventaire historique des sites industriels et activités de service

<sup>14</sup> Aria : (Analyse, Recherche et Information sur les Accidents) répertorie les incidents, accidents ou presque accidents qui ont porté, ou auraient pu porter atteinte à la santé ou la sécurité publiques ou à l'environnement

<sup>15</sup> Registre parcellaire graphique, exemple : <https://www.geoportail.gouv.fr/donnees/registre-parcellaire-graphique-rpg-2010>

Le nombre d'études épidémiologiques concernant les facteurs de risque environnementaux de réduction des membres (et de surcroît d'ATMS voire ATMS isolées), identifiées dans la littérature est limité. Les auteurs ont par ailleurs souvent du mal à conclure à des associations statistiquement significatives en raison de problèmes de puissance des études conduites (faible nombre de cas) et de la qualité de l'estimation des expositions (souvent réalisées à distance de la fenêtre à risque, via des estimations indirectes,...). Mais certains facteurs physiques (rayonnements ionisants, hyperthermie), ou chimiques (pollution atmosphérique, contaminants de l'eau de boisson, pesticides, solvants chlorés, éthers de glycol, proximité résidentielle d'activités agricoles/industrielles) sont notamment évoqués. La revue de la littérature en cours (chapitre 5.1) permettra de préciser et éventuellement de prioriser les différents facteurs de risque à investiguer.

En l'attente des résultats de cette revue de la littérature, dans le cadre de la réponse à la saisine, Santé publique France et l'Anses proposent la mise en place d'investigations et études complémentaires permettant d'étudier les expositions des parents à des facteurs de risque environnementaux les plus larges possibles, comme proxys de l'exposition du fœtus.

Les conséquences potentielles des expositions environnementales sur le développement sont liées à une exposition pendant la période péri-conceptionnelle et la recherche d'un facteur étiologique commun à tous les cas, sinon à une majorité d'entre eux, suppose l'existence d'une hypothèse d'exposition commune et sur les différentes localisations, pendant cette période à risque. Dans le cadre de l'investigation des facteurs de risque environnementaux, la minimisation des biais de mémoire et la réalisation de mesures environnementales les plus proches possibles de la fenêtre d'exposition à risque pour les ATMS (en raison notamment de la demi-vie très courte de certaines substances,...) sont primordiales. Les discussions au sein du COS et du CES ont soulevé le fait que des mesures environnementales, qui seraient réalisées en 2019, n'apporteraient pas d'information pertinente sur les expositions potentielles lors du premier trimestre de grossesse pour les mamans des cas nés entre 2007 et 2014 dans l'Ain, le Morbihan et la Loire-Atlantique. Ce type de mesures pourrait toutefois être envisagé dans le cadre d'une enquête prospective sous réserve de sa faisabilité (cf chapitre 7). En revanche, d'autres méthodes d'évaluation rétrospective de l'exposition externe aux divers compartiments de l'environnement sont possibles et s'appuient sur la combinaison d'informations disponibles dans les différentes bases de données qui capitalisent les données issues des mesures effectuées dans les différents milieux environnementaux, sur la base de mesures réglementaires et dont la combinaison, couplée à un système d'information

géographique permet d'envisager une estimation de l'exposition des parents au moment de la période périnatale. Cette combinaison est bien entendu limitée par la qualité des informations recueillies dans les bases initiales qui ne sont pas nécessairement conçues initialement pour de telles estimations de l'exposition.

Pour ce qui concerne l'exposition médicamenteuse, les données présentes dans les questionnaires remplis par les parents semblent sous évaluer cette exposition (problème de mémorisation, questionnaire rempli des années après accouchement). Les femmes ont signalé ne pas avoir pris de médicaments ou 1 ou 2 médicaments pendant leur grossesse. Or on sait qu'en France, 96% des femmes ont consommé au moins 1 médicament pendant leur grossesse et qu'en moyenne 9 médicaments différents sont délivrés pendant la grossesse. Le CES propose de revenir aux données de remboursement de médicaments de ces femmes ou aux données informatisées des médecins qui les suivaient pendant leur grossesse pour s'assurer qu'il n'y ait pas un médicament commun consommé.

#### 6.1.1 Investigations rétrospectives complémentaires mises en œuvre par l'Anses

Afin d'identifier les produits phytopharmaceutiques qui auraient pu être utilisés lors des périodes de susceptibilité pendant les grossesses des mères des enfants dont la malformation a été validée comme étant une ATMS au sein d'un cluster, l'ANSES a sollicité la Direction générale de l'alimentation (DGAL) en juin 2019 afin que celle-ci lui fournisse les éléments suivants, dans les communes où habitaient les futures mamans au premier trimestre de leur grossesse et dans les trois mois précédents :

1. Existence ou non d'essais/expériences de produits phytopharmaceutiques conduits en plein champ ;
2. Informations sur les produits : rapport d'essai ou liste des informations relatives aux noms ou code produits, fonction, culture concernée, dates d'application des produits, quantité de produits et surface concernée, localisation exacte.

Ces éléments doivent en effet faire l'objet de déclarations aux autorités compétentes qui étaient réalisées jusqu'en 2016 sur l'application COLEOR dont la DGAL avait alors la gestion avant le transfert des activités liées aux Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) en 2015 à l'Anses.

Au moment de l'écriture de ce rapport, les investigations sont limitées au seul cluster du Morbihan, car c'est le seul qui est validé à ce stade.

L'Anses a par ailleurs sollicité le Directeur régional de l'agriculture de l'alimentation et de la forêt de Bretagne afin qu'il recherche quels produits ont pu être utilisés par les agriculteurs cultivant des parcelles se situant dans un rayon de 200 mètres autour des habitations des futures mamans au premier trimestre de la grossesse et dans les trois mois précédents. Il s'agira de consulter les cahiers de traitement des agriculteurs traitant les parcelles concernées. Toutefois, l'obligation de garder des cahiers n'ayant été que de trois ans jusqu'en 2011, puis de 5 ans au-delà, il est peu vraisemblable que ces cahiers soient encore conservés. Aussi, s'ils ne l'étaient pas, il conviendra de demander aux agriculteurs le nom de leurs fournisseurs pour analyser, sur facture, les livraisons de produits effectuées pendant cette période.

#### 6.1.2 Investigations complémentaires mises en œuvre par Santé publique France

Santé publique France propose de mettre en œuvre des investigations complémentaires, visant à caractériser l'environnement des domiciles des mères d'enfants atteints d'ATMS en période péri-conceptionnelle et les facteurs de risque environnementaux potentiels, en se basant sur des données déjà disponibles.

Concernant les investigations complémentaires chez les cas issus des 3 premiers signalements, ces caractérisations environnementales ne concerneront que les cas validés cliniquement d'agrégats validés statistiquement.

Cette méthode serait par ailleurs implémentée dans les investigations de futurs clusters de cas validés cliniquement d'agrégats validés statistiquement. Par ailleurs, si la recherche de la littérature permet d'identifier des facteurs de risque mesurables dans l'environnement, alors la mesure de tels facteurs de risque pourra être également recommandée.

##### 6.1.2.1 Recueil des données

Concernant les caractéristiques des sujets, les données disponibles (variables sociodémographiques, antécédents médicaux et thérapeutiques, expositions professionnelles et domestiques à des facteurs de risque, adresses ou communes de résidence et historique en période péri-conceptionnelle si disponibles) seront extraites des questionnaires et des

dossiers médicaux, ou bien des données disponibles dans les bases de données médico-administratives pour les cas d'enfants porteurs d'ATMS identifiés à l'aide du PMSI.

Concernant les caractéristiques de l'environnement de résidence, aucun prélèvement environnemental ou biologique complémentaire n'est proposé à ce stade et seules des informations issues de bases de données existantes seront exploitées. Ces informations concernent les activités potentiellement polluantes dans un périmètre donné autour des résidences pendant la grossesse (parcelles agricoles, autoroutes, bassins industriels/industries ciblées, lignes à haute tension, centrales nucléaires, sols pollués) qui seront identifiées et inventoriées à partir de systèmes d'information existants (Système d'information géographique de proximité aux cultures agricoles, bases ministérielles BASOL, BASIAS, et autres bases pertinentes en cours de recensement). Par rapport à ce qui a déjà été fait dans les précédentes investigations locales de l'Ain, du Morbihan et de la Loire-Atlantique, ces travaux prévoient d'appliquer une méthode commune à tous les cas, avec de plus nombreux indicateurs et en visant plus de précision et d'exhaustivité en termes de facteurs de risque.

Les données sur la qualité de l'air et de l'eau de boisson (chimique, microbiologique, interventions sur les réseaux...) au lieu de résidence seront obtenues à partir des bases de données des associations de surveillance de la qualité de l'air (AASQA) et du Système d'information du Ministère chargé de la santé et de ses services en région et département dédié au stockage organisé de l'information sanitaire sur les eaux (SISE-EAUX). Un recours vers les administrations compétentes (DREAL et ARS notamment) pour l'obtention de données complémentaires sera possible en cas de besoin.

#### 6.1.2.2 Analyse des données

Une recherche de caractéristiques communes à une majorité des cas quant à leur environnement de résidence, ou de la présence d'activités (installations industrielles) ou d'infrastructures (lignes haute tension) pouvant représenter des dangers sera effectuée. Dans ce dernier cas, des vérifications complémentaires pourront être effectuées auprès des administrations compétentes afin de s'assurer du respect du cadre réglementaire. A ce titre, il pourra être préconisé que les niveaux d'exposition aux nuisances environnementales respectent les seuils réglementaires. Le cas échéant, des mesures environnementales

pourraient être préconisées sur les nuisances chimiques, physiques ou radiologiques afin de vérifier que les niveaux mesurés pour ces nuisances respectent les valeurs réglementaires. Dans le cas contraire, la mise en place de mesures de gestion des risques appropriées pourra être recommandée afin de limiter les expositions des populations riveraines des environnements concernés, que ces expositions soient causales des ATMS ou non.

Au-delà d'apporter des informations complémentaires sur l'environnement des cas, ces travaux pourront permettre de formuler de nouvelles hypothèses à tester dans de futures études de recherche.

## **6.2 La surveillance des populations d'animaux d'élevage peut-elle apporter des hypothèses de causalité des ATMS ?**

### 6.2.1 Analyse des données disponibles chez les bovins

Il n'existe pas en France de dispositif spécifique de surveillance des agénésies des membres chez les animaux, à l'image des observatoires locaux/régionaux mis en place pour cette surveillance chez l'homme. Néanmoins, dans le cadre de l'instruction de la saisine sur les ATMS, la plateforme d'épidémiosurveillance en santé animale (Plateforme ESA) a conduit une première analyse des données disponibles sur les agénésies des membres (absence de membre ou membre atrophié) chez les bovins sur la période 2007-2018, par l'examen des données issues :

- de l'Observatoire national des anomalies bovines (ONAB) ;
- du dispositif de surveillance de la maladie de Schmallenberg (maladie vectorielle virale spécifique des ruminants entraînant ponctuellement des agénésies des membres) ;
- de la base de données du site Vétofocus ;
- des bases de données des centres anti-poisons vétérinaires (CAPAE ouest et CNITV) et du centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon (toutes espèces animales confondues).

L'analyse des données de ces dispositifs est disponible sous la forme d'un rapport en Annexe (Eric Morignat, Anses Lyon ; Didier Calavas, Coordinateur Plateforme ESA).

Parmi l'ensemble de ces sources, seules les données issues de l'ONAB se rapprochent de celles d'un système de surveillance à même de détecter une émergence de ce type d'anomalie, même si l'observatoire n'a pas été mis en place à cette fin.

Créé en 2002 à la demande du ministère de l'Agriculture, l'ONAB, est chargé de la surveillance des émergences d'anomalies génétiques chez les bovins élevés en France. Sa structure, non dotée de la personnalité morale, regroupe des organismes de recherche et d'appui technique (Inra, Idele (Institut de l'élevage) et Alice (Union de coopératives d'élevage)), des organisations professionnelles et techniques (Races de France, France Conseil Élevage, GDS France, la Société nationale des groupements techniques vétérinaires) et les quatre écoles nationales vétérinaires sous l'égide du Ministère chargé de l'Agriculture et son fonctionnement est régi par une charte. La déclaration des anomalies à l'ONAB se fait par l'intermédiaire d'une fiche de renseignements et par l'envoi de prélèvements biologiques qui permettent la réalisation d'analyses génétiques à même d'investiguer l'origine génétique de l'anomalie

observée. Le décret du 27 novembre 2007 relatif à l'enregistrement et à la certification de la parenté des bovins stipule que la déclaration par les éleveurs des anomalies génétiques est obligatoire vers ce dispositif. Dans les faits, l'ONAB repose sur des déclarations effectives des acteurs de terrain et se heurte à la fois à des réticences à déclarer (peur de la stigmatisation, difficulté à vendre des reproducteurs...) et à rapporter des anomalies dont les manifestations cliniques sont peu spécifiques (par ex. amaigrissement progressif, essoufflement...) mais qui peuvent néanmoins être d'origine génétique. Sur la base des données collectées pour l'année 2017-2018, les déclarants sont principalement les centres d'insémination artificielle (41%), les techniciens d'organismes de sélection (23%), les vétérinaires praticiens et les écoles vétérinaires (25%) et dans une moindre mesure les éleveurs (6%) (Source [www.ONAB.fr](http://www.ONAB.fr)).

Le dispositif mis en place par l'ONAB a pour objectif de détecter les anomalies congénitales et d'exclure ou d'inclure les origines génétiques de ces anomalies dans l'espèce bovine et non pas de détecter spécifiquement les agénésies des membres. Il n'existe pas à notre connaissance de dispositifs comparables pour les autres espèces animales.

L'examen des données de l'ONAB et leur analyse statistique montrent que, sur la période considérée (2007-2018), un total de 69 cas d'agénésie a été rapporté dans 24 départements sur un total de 4 144 malformations rapportées (soit 1,66% des malformations). Le taux d'agénésies rapportées au nombre de vêlages (86 175 449) s'élève ainsi à 0,08 pour 100 000. Le rapport agénésie/mise-bas est significativement différent entre départements en particulier pour les années 2008 et 2014 signant l'hétérogénéité de ce taux entre départements, sans qu'un ou plusieurs départements ne présentent un taux d'anomalies supérieur à tous les autres. Cette hétérogénéité doit cependant être interprétée avec précaution, la dynamique de déclaration pouvant être influencée par la disparité des éleveurs au regard de la propension à signaler les anomalies et à la présence non systématique d'un vétérinaire lors des vêlages. En effet, on estime que le nombre d'anomalies congénitales d'origine génétique chez les bovins se situerait entre 7 000 et 18 000 cas par an (Grohs et al., 2016). Avec environ 400 cas rapportés à l'ONAB par an, le taux de déclaration se situe donc dans une fourchette entre 2 et 6%.

Pour les départements du Morbihan et de la Loire-Atlantique, la localisation des cas d'agénésie bovine ne coïncide pas avec un regroupement spatial de ces cas chez les humains. Pour le département de l'Ain, aucun cas d'agénésie n'a été rapporté à l'ONAB pour la période considérée (2007-2018).

La distribution des agénésies, des malformations et des mise-bas par département est présentée Figure 6.1. Sur l'ensemble de la période 2007-2018, des différences significatives existent dans les rapports agénésies/malformations et agénésies/mises-bas entre départements, et plus spécifiquement : pour l'année 2010 et le rapport agénésies/malformations ; pour les années 2008 et 2014 et rapport agénésies/mise-bas (Morignat E. et Calavas D., rapport en Annexe) (Les auteurs précisent que « le taux dans un ou plusieurs départements est significativement supérieur au taux dans un ou plusieurs autres départements », et non pas que le taux dans un ou plusieurs départements est significativement supérieur au taux dans tous les autres départements). Les taux de déclaration à l'ONAB des agénésies et des autres malformations ne sont pas liés (a contrario, s'ils l'avaient été, cela aurait signifié que le nombre d'agénésies rapporté à l'ONAB était le simple reflet du taux de déclaration de l'ensemble des anomalies à l'ONAB).

En stratifiant l'analyse par année, une différence significative entre départements du rapport agénésies/mises bas est mise en évidence en 2008 et 2014, et une différence significative du rapport agénésies /malformations est mise en évidence en 2010.

Selon Morignat et Calavas, « Il conviendrait de mettre en œuvre des analyses statistiques plus fines, pour identifier d'éventuels regroupements spatio-temporels de cas d'agénésie. A ce stade, la localisation des cas d'agénésie dans les départements du Morbihan et de la Loire-Atlantique, 2 départements où des clusters d'ATMS auraient été détectés, ne plaide pas pour un regroupement spatial des cas d'agénésie bovine à une échelle infra-départementale ». Cependant, le rapport agénésie/mise bas est plus élevé en Morbihan et Loire-Atlantique que dans des départements voisins et d'autres renseignés sur le territoire (Figure 6.1)

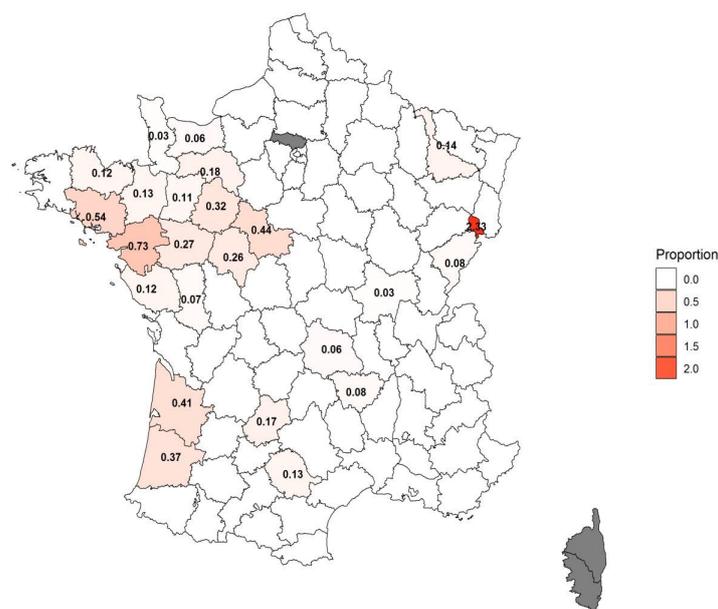


Figure 6.1 : Cartographie du rapport agénésie/mises bas (pour 100 000) et intervalles de confiance à 95% associés dans les départements avec au moins une agénésie sur la période 2007-2018. (Source rapport ONAB)

### 6.2.2 Données sur l'embryogénèse comparée

Les connaissances sur l'embryogénèse comparée des membres chez les espèces de vertébrés tétrapodes ont été synthétisées dans le chapitre 2.1 du présent rapport. Cette synthèse montre que quelle que soit leur adaptation au déplacement (marche et course, nage, agrippement et vol), les mécanismes mis en jeu lors du développement des membres sont hautement conservés chez les vertébrés tétrapodes.

En conséquence, ces animaux peuvent constituer de ce point de vue des modèles de sentinelles pertinents ainsi que pour les évaluations toxicologiques, même si ce dernier point a fait l'objet de controverses concernant la toxicologie de la Thalidomide<sup>16</sup> (Tantibanchachai, C., 2019). Le recensement des atrophies des membres supérieurs sur une ou plusieurs espèces animales pourrait donc constituer un système de surveillance complémentaire d'une surveillance large des ATMS chez l'Homme. L'un des intérêts principaux d'un tel système de surveillance résiderait dans le fait qu'il porterait sur des populations de naissances beaucoup

<sup>16</sup> L'« insensibilité des modèles » à la Thalidomide a été très largement étudiée et s'explique par des facteurs multiples principalement liés au métabolisme de cette substance chez les rongeurs et à des capacités anti-oxydantes plus fortes chez les embryons rongeurs qu'humains.

plus nombreuses que dans l'espèce humaine, susceptible de fournir un signal anticipé et plus marqué, pour peu que les facteurs de risques et les voies d'exposition soient présents dans les populations animales. L'analyse des facteurs d'exposition et des facteurs de risque d'apparition des ATMS est, qui plus est, moins complexe à mettre en œuvre pour les populations animales que pour l'espèce humaine. Un tel système de surveillance s'il devait être mis en œuvre présenterait toutefois de nombreuses limites :

- les populations animales, en particulier d'animaux de rente sont exposées à des environnements d'une moindre variété que les populations humaines due à une plus grande stabilité de leurs conditions de vie (relative sédentarité, régime alimentaire plus standardisé, ...) au cours de leur vie ;
- leurs durées de vie sont, en général, beaucoup plus courtes voire très courtes à l'échelle d'une vie humaine et leur durée d'exposition est, en conséquence, sans commune mesure avec celle de l'homme et l'animal serait probablement un piètre indicateur d'une exposition par imprégnation chronique. Les animaux de rente pourraient toutefois être de bonnes sentinelles d'expositions ponctuelles ;
- les éventuelles malformations dues à des modifications épigénétiques seraient difficilement détectables du fait de la séparation des générations dans la plupart des espèces animales et du fort taux de renouvellement des reproducteurs, d'autant plus si ceux-ci donnent naissance à des animaux malformés (réforme précoce des reproducteurs y compris des femelles à l'origine de ce type de naissances) ;
- le choix d'animaux de rente comme espèces sentinelles limiterait l'étude des facteurs de risques environnementaux aux seules zones rurales ;
- l'exposition des animaux aux facteurs environnementaux est très dépendante des conditions zootechniques d'élevage des différentes espèces. Ainsi l'élevage en plein air vs en claustration n'expose pas les animaux aux mêmes facteurs environnementaux. De plus, les reproducteurs de certaines des espèces qui pourraient faire l'objet d'une surveillance sont souvent élevés en claustration pour des raisons de protection sanitaire vis-à-vis des risques sanitaires infectieux de ces animaux de haute valeur génétique ;
- la métabolisation de substances xénobiotiques à l'origine d'éventuelles malformations peut être très différente selon les espèces animales, provoquant des réponses différentes de celles qui pourraient être observées dans l'espèce humaine ;
- les conditions d'exposition des animaux au cours de l'embryogenèse doivent être prises en compte: par exemple, les ovipares ne sont exposés au cours de leur

développement embryonnaire qu'aux toxiques qui se sont accumulés dans les différents compartiments de l'œuf lors de sa formation ou qui sont susceptibles de traverser la coquille lors de l'incubation ;

- ;'identification d'une filière structurée et intéressée pour mettre en œuvre ce type de dispositif.

Si les études d'embryologie comparée entre l'homme et les différentes espèces animales concluent à la possibilité de disposer d'une ou plusieurs espèces sentinelles en matière d'agénésie des membres, il conviendrait de constituer un groupe d'expertise collective qui pourrait évaluer la pertinence d'un dispositif spécifique de surveillance des agénésies dans la ou les espèces animales choisies et d'assortir cette surveillance d'une recherche de facteurs de risque de ces agénésies chez l'animal.

Cette expertise scientifique collective aurait vocation à éclairer les gestionnaires du risque sur la qualité de l'information qui peut en être attendue et sur la pertinence de son caractère de sentinelle potentielle des ATMS dans l'espèce humaine. La décision qui en découlera aura aussi à peser, au regard des moyens à mobiliser, les apports respectifs entre une extension du dispositif de surveillance des cas humains et la mise en place d'un ou de plusieurs dispositifs sentinelles chez l'animal.

### **Avis et recommandations du CES**

Les investigations complémentaires devront être réalisées uniquement pour les cas validés cliniquement d'ATMS isolées et appartenant à un cluster validé suite à l'analyse réalisée par le CES.

Dans la mesure du possible, il conviendra de considérer la période d'exposition correspondant à la fenêtre à risque allant de 3 mois avant la conception jusqu'à 3 mois après, de considérer, les expositions maternelles et paternelles, au domicile et sur le lieu de travail.

Les méthodes indirectes de caractérisation des expositions environnementales développées lors de cette investigation pourront être utilisées par la suite dans le cadre de la mise en place d'une étude étiologique sur les facteurs de risque environnementaux et les ATMS incluant des cas et des témoins.

Le développement de la recherche étiologique sur les effets des expositions environnementales (professionnelle et extraprofessionnelle) sur le développement de l'enfant

doit être encouragé. Au vu des données scientifiques actuelles, il est nécessaire de mener des études exploratoires prenant en compte un grand nombre de facteurs de risque et de ne pas se limiter aux agénésies transverses des membres supérieurs mais d'étudier également d'autres malformations congénitales.

Il nous semble important de rappeler que la présence d'un facteur X chez des sujets porteurs d'une maladie Y ne peut en aucun cas suffire pour affirmer au niveau collectif que le facteur X est la cause de la maladie Y. *A fortiori*, au niveau individuel, la présence du facteur X chez un malade ne peut pas permettre d'en tirer une conclusion sur l'imputabilité entre ce facteur et la maladie chez ce patient. Dans la démarche collective, il faudra rassembler un certain nombre de critères (dit de causalité) épidémiologiques et toxicologiques.

La surveillance des populations d'animaux d'élevage pourrait apporter des hypothèses de causalité des ATMS. Cependant, même si les mécanismes mis en jeu lors du développement des membres sont hautement conservés chez les vertébrés tétrapodes, le système actuel de surveillance des élevages a pour but de détecter l'émergence de maladies génétiques au sein des élevages. Son mode d'organisation n'est pas actuellement adapté à la détection des ATMS. De plus, une substance tératogène chez l'animal ne le sera pas forcément chez l'homme.

### **Références :**

- Grohs C., duchesne A., Floriot S., Deloche M.-C., Boichard D., DuCOS A., Danchin-Burge C., 2016. L'Observatoire National des Anomalies Bovines, son action et ses résultats pour une aide efficace à la gestion des anomalies génétiques. In : Anomalies génétiques. Boichard D. (Ed). Dossier, INRA Prod. Anim., 29, 307-318.

## 7. Étude épidémiologique ad-hoc

Les échanges menés dans le cadre du CES ont permis des réflexions sur la mise en place d'une étude épidémiologique permettant d'étudier les facteurs de risque des ATMS et l'évaluation de sa faisabilité. Un protocole scientifique précis nécessiterait une concertation plus large et davantage de temps ; il sera à rédiger si la décision était de réaliser cette étude.

### 7.1 Contexte

Suite à des suspicions de clusters d'agénésie transverse des membres supérieurs isolée (ATMS isolée) sur le territoire national, le CES a été saisi afin d'évaluer la pertinence d'une étude épidémiologique qui viserait à explorer les déterminants possibles des ATMS isolées et non génétiques, voire d'autres malformations congénitales majeures.

L'utilisation des données de registres apporte de précieuses informations permettant de comparer l'occurrence des réductions de membre par rapport aux autres malformations congénitales et des comparaisons de fréquences au niveau européen, mais elle n'a pas pour objectif d'identifier des facteurs de risque de ces malformations congénitales, en particulier car les cas sont identifiés à partir des dossiers médicaux et qu'aucun contact direct avec les enfants atteints ou leurs familles n'a lieu, ce qui ne permet pas un recueil en routine d'informations précises et détaillées sur les facteurs de risque.

La revue bibliographique actuellement réalisée par Santé publique France et l'Anses, et la consultation des scientifiques du CES et des personnes auditionnées vont probablement générer de nouvelles hypothèses quant aux facteurs de risque possibles. Jusqu'à présent, les investigations réalisées auprès des familles d'enfant inclus dans les clusters qui avaient été identifiés précédemment n'ont pas permis de mettre en évidence une exposition commune à un facteur de risque. Ces investigations n'ont pu être réalisées qu'à distance de la naissance de ces enfants (parfois plusieurs années après), augmentant le risque d'incertitude sur les questions relatives aux expositions par rapport à la réalité et l'identification d'un éventuel facteur de risque commun. La réalisation d'une étude prospective pourrait résoudre ce problème de mémorisation et permettre de recueillir des données biologiques dans une période proche de la période à risque pour le développement de la malformation.

Le CES propose ici une réflexion sur la réalisation d'une étude épidémiologique visant à inclure de manière prospective les cas de fœtus et d'enfant porteur de réduction de membre et d'autres malformations congénitales majeures non génétiques, au moment où ils sont diagnostiqués, en anténatal ou à la naissance et se positionne par rapport à sa faisabilité.

D'après les données du réseau européen sur les malformations congénitales EUROCAT de 2013-2017, les prévalences (et intervalles de confiance à 95%) des malformations congénitales majeures non génétiques de « diagnostic généralement non ambigu », rapportées pour 10 000 naissances, sont les suivantes :

- Réduction de membre, incluant les agénésies transverses de membre supérieur isolées : 7.29 (6.40 - 8.26)\*
- Laparoschisis : 1.72 (1.31 - 2.23)
- Hernie de coupole diaphragmatique : 3.57 (2.96 - 4.27)
- Hypospadias : 24.09 (22.46 - 25.80)
- Spina-Bifida : 5.89 (5.10 - 6.77)

\* les données du réseau Européen EUROCAT ne distinguent pas les ATMS des autres réductions de membres et ne permettent pas de calculer une prévalence pour les ATMS

Certaines réductions de membres ont des causes génétiques connues ou sont liées à la présence de brides amniotiques ; dans ce cas, puisque la cause de la malformation est identifiée, ces cas devront être exclus de l'étude prospective. Lorsque la cause n'est pas génétique, l'explication la plus souvent retenue est la survenue d'un accident vasculaire très précoce.

La prévalence des agénésies transverses de membre supérieur isolées non génétiques est estimée à environ 1,7 pour 10 000 naissances (Santé publique France, données non publiées).

Les facteurs potentiels qui seraient à explorer sont extrêmement nombreux. Ils peuvent être relatifs à l'existence d'une pathologie préexistante ou survenant au cours de la grossesse, à une exposition médicamenteuse ou à des substances tératogènes à travers la consommation de tabac, d'alcool ou d'autres produits psychoactifs. Le rôle possible de facteurs de risque environnementaux au sens large (alimentation, eau, air, cosmétiques, produits d'entretien) et professionnels nécessite que l'exposition à ces substances soit caractérisée.

Les éléments essentiels pour y parvenir sont (1) de réduire le délai entre le diagnostic et l'investigation de ces facteurs de risque pour réduire les biais de mémorisation dans les

questionnaires et avoir des prélèvements biologiques interprétables (s'il est possible de mesurer l'exposition dans des matrices biologiques, telles que le sang, les cheveux, le méconium, la matrice et la période de recueil doivent être compatibles avec la demi-vie d'élimination des molécules mesurées), (2) d'avoir des données renseignées et recueillies de façon homogène et complète, et (3) de disposer des mêmes informations sur un échantillon de témoins comparables au cas.

## 7.2 Objectif

L'objectif de l'étude serait de rechercher les déterminants de plusieurs malformations congénitales majeures non génétiques de « diagnostic généralement non ambigu » et anténatal telles que :

- agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS) isolées, non associées à une bride amniotique ou à une pathologie génétique,
- laparoschisis,
- hernies de coupole diaphragmatique (non génétiques),
- spina bifida,
- hypospadias.

Si un choix doit être fait entre ces pathologies, une réflexion sur la priorisation de la compréhension de ces malformations pourrait être à mener. Par exemple, pour les hypospadias, les causes de cette malformation étant multiples, la maladie hétérogène et plus prévalente que les précédentes, un autre schéma d'étude (e.g. cohorte généraliste, cas-témoins nichée dans une cohorte) pourrait-être plus pertinent pour l'étude de cette malformation.

Dans la continuité de cette étude des facteurs de risque, une étude d'évaluation de l'impact psycho-social et des modalités de prise en charge des malformations congénitales, nécessitant un suivi des enfants, serait idéalement à mettre en place.

## 7.3 Méthode

Afin d'étudier les facteurs de risque des malformations investiguées, il faut mener une enquête épidémiologique à visée étiologique. Etant donnée l'incidence de ces pathologies, une étude cas-témoins paraît être la méthode de choix. Il est indispensable de recruter des témoins pour avoir des points de comparaison sur tous les indicateurs (e.g. paramètres biologiques, expositions).

### 7.3.1 Recrutement

Les professionnels de santé, informés de l'étude, signaleraient les nouveaux cas des malformations listées qu'ils ont diagnostiqués ou pris en charge par des modalités qui seraient à définir. Le caractère volontaire de ce signalement par les professionnels de santé risque de limiter l'inclusion des sujets atteints des malformations. L'inclusion dans l'étude serait soumise au consentement éclairé des familles. À l'issue de ce signalement, un retour auprès des familles serait réalisé dans un laps de temps le plus réduit possible, pour pouvoir réaliser les investigations nécessaires, en limitant le risque de biais de mémoire et le délai entre les prélèvements et la période de la grossesse où la malformation survient.

L'inclusion aurait lieu au moment du diagnostic : pendant la grossesse si le diagnostic est réalisé au moment de l'échographie, dans les CPDPN ou au plus tard à la naissance. En cas de diagnostic anténatal, une confirmation postnatale (ou post IMG) des cas devra être réalisée. S'il y a infirmation du diagnostic à la naissance, le cas et ses témoins seraient exclus a posteriori.

### 7.3.2 Critères d'inclusion - exclusion

Des critères sont proposés ici pour information mais seraient à préciser si un protocole d'étude était rédigé.

#### **Critères d'inclusion des cas :**

- toute malformation congénitale majeure non génétique isolée dans la liste suivante : agénésies transverses isolées des membres supérieurs non associées à une bride amniotique, laparoschisis, hernie de coupole diaphragmatique (non génétiques), spina bifida ;
- idéalement France entière.

- au moment du diagnostic ;
- compréhension du français ;
- consentement éclairé.<sup>17</sup>

**Critères d'exclusion des cas :**

- malformations de causes génétiques ou entrant dans le cadre de syndromes polymalformatifs ou anomalies du développement bien identifiés ;
- diagnostic anténatal non confirmé à la naissance.

**Critères d'inclusion des témoins :**

- idéalement France entière.
- suite au diagnostic du cas ou de la naissance du cas.
- compréhension du français.
- consentement éclairé.

### 7.3.3 Choix des témoins

Un bon compromis entre l'étude de puissance (présentée ci-dessous) et la réalisation sur le terrain serait d'inclure 2 témoins par cas. En deçà, la puissance est plus faible et nécessiterait l'inclusion de davantage de cas (ce qui augmente la durée et limite la faisabilité) ; au-delà, cela nécessite l'inclusion de davantage de témoins, ce qui paraît difficilement réalisable en pratique et n'apporte pas de gain de puissance important.

Le fait d'inclure des témoins affectés de malformations congénitales de cause connue (génétique) paraît difficilement réalisable en raison d'effectifs trop faibles pour un appariement sur sexe, âge maternel et lieu de diagnostic, bien que cela permette une meilleure comparabilité notamment des réponses aux questionnaires.

- Le recrutement de 2 témoins de même sexe devra être réalisé au moment des échographies en cas de diagnostic anténatal, dans les 2 jours suivant l'inclusion du cas, sur des fœtus de date de conception proche (à  $\pm 7$  jours près) déterminée par la première échographie.
- En cas de recrutement à la maternité, les témoins seraient 2 enfants de même sexe et de même terme (+/- 7 jours de différence maximum) naissant dans les 5 jours suivant

---

<sup>17</sup> Afin d'obtenir leur consentement libre et éclairé, les familles devront être clairement informées des objectifs de l'enquête, et de ce que l'on peut raisonnablement en attendre en termes de résultats.

la naissance du cas, dans la même maternité, de mères d'âge compris dans un intervalle de  $\pm 3$  ans.

- Si le cas correspond à une IMG, les témoins devront également correspondre à une IMG (parmi une liste de causes possibles), mais le délai d'appariement pourra être étendu à 1 mois.
- Dans le cas d'une malformation survenant chez un jumeau, les témoins seront également sélectionnés parmi des jumeaux répondant aux critères d'inclusion sus-cités, mais le délai d'appariement pourra être étendu à 1 mois.

**Dans le cas de la rédaction d'un protocole d'étude, ces critères devront être réévalués.**

La rigueur sur la définition des témoins est essentielle et gage d'une méthode robuste, et pourrait s'avérer limitante pour la faisabilité de l'étude.

#### 7.3.4 Pathologies

Les pathologies ont été sélectionnées en raison de la fiabilité de leur diagnostic, de l'absence de cause génétique et de leur prévalence compatible avec une étude réalisable dans des délais raisonnables :

- agénésies transverses isolées des membres supérieurs non génétiques et en absence de brides amniotiques,
- laparoschisis,
- hernie de coupole diaphragmatique (non génétiques),
- spina bifida,
- Hypospades.

Comme indiqué dans l'objectif, si un choix doit être fait entre ces pathologies, une réflexion sur la priorisation de la compréhension de ces malformations pourrait être à mener. Par exemple, pour les hypospadias, les causes de cette malformation étant multiples, la maladie hétérogène et plus prévalente que les précédentes, un autre schéma d'étude (e.g. cohorte généraliste, cas-témoins nichés dans une cohorte) pourrait-être plus pertinent pour l'étude de cette malformation.

### 7.3.5 Déterminants

La liste des déterminants qui pourraient être explorés est issue de la revue de la littérature, des propositions des experts du CES et des personnes auditionnées, ainsi que des hypothèses citoyennes. Elle devra être mise à jour en fonction des résultats de la revue approfondie de la littérature.

De nombreux outils existent pour étudier ces déterminants et incluent des questionnaires, des prélèvements biologiques, des prélèvements environnementaux, des données des bases de surveillance environnementale (eau, alimentation, pollution atmosphérique) autour du domicile habité et du travail pendant la grossesse ou la période de survenue de la malformation si changement de domicile ou de travail au cours de la grossesse, des données du SNDS (incl. remboursements de médicaments, séjours hospitaliers, maladies chroniques en affection longue durée).

### 7.3.6 Questionnaire

Les questionnaires utilisés dans des cohortes de naissances récentes et menées dans le but de comprendre les déterminants du développement devront être repris et mis à jour en fonction des pistes nouvelles considérées suite à la réalisation de la revue bibliographique, et les recommandations du comité d'experts. Ces questionnaires devront aborder une très grande variété d'expositions potentielles. En plus d'interroger les antécédents familiaux, les antécédents personnels et le déroulement de la grossesse, le questionnaire devra porter sur un ensemble d'expositions à des médicaments, produits cosmétiques, facteurs environnementaux (eau, air, alimentation) rencontrés dans le cadre de la vie personnelle ou professionnelle de la mère.

Le mode de passation se ferait en face à face, par téléphone ou par auto-questionnaire. Ce choix doit tenir compte à la fois de la nature des données recueillies, et de la complexité de mise en œuvre et du coût propre à chaque méthode. Le questionnaire en face à face est adapté aux questionnaires longs, et permet de caractériser le logement et l'environnement de l'habitation au sens large. Toutefois, cette méthode est coûteuse et peut être complexe dans sa mise en œuvre. La passation du questionnaire par téléphone, par un enquêteur formé et pouvant amener des explications supplémentaires concernant les interrogations que suscitent certaines questions présentes dans le questionnaire, peut représenter une alternative intéressante. Il est toutefois nécessaire de bien évaluer au préalable le temps nécessaire à la passation du questionnaire, afin de déterminer si sa réalisation par téléphone est réaliste. Enfin, les auto-questionnaires permettent une grande liberté de réponse de la part des familles,

et sont relativement peu complexes dans leur mise en œuvre. Ils peuvent toutefois s'avérer inadaptés au recueil d'informations complexes et le taux de réponse peut être plus faible, malgré des relances à organiser.

### 7.3.7 Prélèvements biologiques

Les questionnaires sont utiles pour évaluer l'exposition à certains facteurs de risques (e.g. âge de la mère, statut socio-économique, certaines expositions spécifiques comme le tabagisme actif) mais leur utilisation est généralement limitée pour évaluer les expositions à des facteurs de risque ayant des sources et des voies d'exposition multiples. C'est pourquoi ils devront être complétés par un recueil d'échantillons biologiques permettant les dosages de biomarqueurs d'exposition.

- Les prélèvements biologiques à prévoir dépendent des facteurs d'exposition recherchés : sang maternel au diagnostic (polluants persistants), sang de cordon (à la naissance, polluants persistants), urines répétées pendant la grossesse (polluants non persistants, idéalement sur 24h), cheveux de la mère au diagnostic et à la naissance (plusieurs mèches, polluants non persistants), méconium, éventuellement un prélèvement de placenta.

Certaines matrices capteront difficilement des expositions ayant lieu spécifiquement au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse qui est la période à risque, sauf si les mères sont exposées de façon relativement homogène à ces facteurs tout au long de la grossesse.

- Les conditions de recueil, d'acheminement, de stockage et d'aliquotage devront être définies.
- Dosages envisagés, sachant que la sélection devra être discutée dans le protocole, y compris au sein des différentes familles de substances chimiques considérées :
  - Pesticides ;
  - Métaux et métalloïdes ;
  - Ethers de glycol ;
  - Phthalates, bisphénols et autres perturbateurs endocriniens ;
  - Autres substances chimiques.

Des prélèvements pourront être conservés pour la caractérisation ultérieure d'expositions si des hypothèses nouvelles émergent.

### 7.3.8 Prélèvements environnementaux

Des prélèvements de poussière, d'eau et d'air intérieur, au domicile et dans l'environnement des cas et des témoins seront idéalement réalisés mais lourds à mettre en place, en raison notamment des conditions de prélèvement qui devront veiller à éviter toute contamination extérieure.

### 7.3.9 Données passives

Un chaînage avec les données du SNDS pourra être réalisé pour l'étude des expositions médicamenteuses et la recherche d'éventuelles pathologies associées.

En revanche, les informations sur les expositions, notamment environnementales et professionnelles sont limitées dans le SNDS.

Les bases de données de surveillance (e.g. base SISE-EAUX pour la surveillance de la qualité de l'eau, surveillance par les AASQA pour la qualité de l'air) pourraient éventuellement être exploitées avec des modalités à définir.

Des matrices emploi-exposition validées seraient à utiliser pour les expositions professionnelles et la pertinence de la construction de matrices pour les expositions non couvertes par les matrices actuelles devra être évaluée.

Pour ces questions il sera important de recueillir dans les questionnaires des informations telles que l'adresse des domiciles, l'adresse des lieux de travail, le temps travaillé par semaine, les dates de(s) l'arrêt(s) de travail.

### 7.3.10 Enquêteurs

Les enquêteurs pourront être amenés à réaliser un interrogatoire en face à face tandis qu'une partie du questionnaire pourra être posée en auto-questionnaire. Les enquêteurs auraient également à réaliser les prélèvements biologiques et environnementaux au domicile, voire sur le lieu de travail. Préalablement aux enquêtes, la faisabilité et la durée de tels entretiens et la réalisation d'une formation préalable seront à considérer et fonction des informations à collecter.

Idéalement, un même enquêteur sera en charge des 3 personnes constituant un trio {cas – 2 témoins} pour contrôler un éventuel effet enquêteur. Il sera sensibilisé sur le fait de poser les questions de la même manière au cas et aux témoins.

Celui-ci sera un professionnel de santé (infirmier.e, sage-femme, médecin) afin de pouvoir réaliser les prélèvements biologiques en plus des questionnaires.

Nous estimons que 3 jours minimum seront nécessaires à l'investigation d'un trio pour une batterie de tests telle que celle envisagée. Une estimation d'au moins 4 personnes à temps plein par an et par pathologie est probablement nécessaire.

#### **7.4 Nombre de sujets nécessaire et délai de recrutement**

Un calcul du nombre de sujets nécessite des hypothèses sur le niveau d'association et la prévalence de l'exposition.

En absence d'hypothèse particulière sur un facteur de risque, nous avons considéré différents scénarii qui ont permis de se rendre compte que les chances de mettre en évidence une association entre un facteur de risque et une malformation ne serait raisonnable que si l'association était relativement forte (au minimum un doublement de risque) et la prévalence de l'exposition dans la population assez importante (de l'ordre de 20%).

Dans les autres situations moins favorables, une étude ne paraît pas réalisable : elle ne permettrait pas l'inclusion de suffisamment de sujets sur un délai raisonnable pour la mise en évidence de l'effet d'un facteur. Cela est lié au fait que, comme l'incidence de la pathologie est faible, si la prévalence de l'exposition est faible également, le nombre de sujets à la fois exposés et malades serait insuffisant pour conclure statistiquement à un lien, sauf si ce lien était très fort.

Le calcul a été réalisé pour les agénésies transverses des membres supérieurs isolées sans causes génétiques, pathologie à investiguer prioritairement.

- En considérant une incidence de 1,5 cas pour 10 000 naissances,
- Environ 750 000 naissances par an,
- Le nombre de cas attendus serait d'environ 110 cas par an.

- En appliquant un taux de participation de 75%, le nombre d'inclusions de cas serait 80 environ par an et en considérant que 75% des professionnels de santé proposeront la participation à l'étude, le nombre d'inclusions de cas serait d'environ 60 cas par an.
- Pour une puissance de 80%, un risque alpha de 5%, en recrutant 2 témoins/cas, les effectifs et durées pour différents OR et pourcentages d'exposition seraient :

*Tableau 7.1 : Synthèse du nombre de cas et de témoin et du délai de recrutement nécessaires, pour une étude cas-témoin investiguant les facteurs de risque d'ATMS isolées, selon la prévalence d'exposition à des facteurs de risques chez les témoins. Synthèse réalisée par le comité d'experts scientifiques sur les ATMS en 2019. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.*

Cas / témoins Durée de recrutement	Prévalence de l'exposition chez les témoins		
	20%	5%	1%
OR			
2	<b>130 / 259</b> <b>2 ans</b>	387 / 775 6 ans	1799 / 3597 30 ans
1,5	402 / 804 7 ans	1267 / 2535 21 ans	5973 / 11946 100 ans

Pour les autres malformations congénitales majeures, le délai de recrutement dépendra de l'incidence de la malformation considérée et sera d'autant plus court que l'incidence est élevée.

L'inclusion sera arrêtée pathologie par pathologie lorsque le nombre de trios cas-témoins sera atteint.

L'étude d'interaction entre 2 facteurs comme les interactions gène x environnement nécessite des effectifs bien plus importants<sup>18</sup> (et donc des durées de recrutement plus longues) : probablement de l'ordre de 16 fois au moins et donc un recrutement en théorie sur plus de 30 ans en se plaçant dans une situation de calcul de puissance statistique assez défavorable, ce qui compromet la faisabilité.

<sup>18</sup>(<https://statmodeling.stat.columbia.edu/2018/03/15/need-16-times-sample-size-estimate-interaction-estimate-main-effect>)

## 7.5 Éléments administratifs et organisationnels

### 7.5.1 Éthique

Cette étude est une **Recherche impliquant la personne humaine (RIPH)**, dont la finalité rentre dans l'objectif d'améliorer les connaissances médicales et biologiques. Elle nécessite un accord d'un CPP et de la CNIL. Il faudra tenir compte des délais nécessaires aux autorisations (évalués à plusieurs mois) avant de débiter l'étude.

### 7.5.2 Budget, donné à titre indicatif

**Des éléments du budget sont donnés ci-dessous, à titre très indicatif. Celui-ci devra être ré-estimé plus précisément.**

Les estimations sont rapportées ici pour l'étude d'un type de malformation seulement. Elles ont été calculées pour une situation assez favorable pour la puissance statistique (OR = 2, prévalence de l'exposition chez les témoins = 20%) et constituent probablement un budget minimum.

### 7.5.3 Enquêteurs

- 1 même enquêteur sera en charge des 3 personnes constituant un trio {1 cas – 2 témoins}.
- Un minimum de 3 jours sera probablement nécessaire pour l'investigation d'un trio.
- Une estimation de 4 personnes à temps plein par an nous semble nécessaire pour l'investigation d'un type de malformation, soit  $60\,000\text{ €} \times 4 = 240\text{ k€/an}$ .

### 7.5.4 Prélèvements

- Certains prélèvements pouvant nécessiter la pose d'un appareil de mesure, il faudra prévoir un passage à domicile, voire sur le lieu de travail, puis un recueil quelques jours plus tard
- Prélèvements à domicile: 3 journées par trio = 240 k€/an, à coupler éventuellement si possible avec l'enquête par questionnaire.
- Le coût des kits de mesure reste à évaluer

### 7.5.5 Biothèque, dosages et tests génétiques

- Congélation d'échantillons pour 400 sujets, soit 2 000 prélèvements. Coût à évaluer, dépend de la durée de stockage.
- Dosages :
  - Le coût dépend de ce qui serait dosé et il est donc difficile à anticiper
  - **Par exemple**, dans une étude épidémiologique précédente, pour un ensemble de pesticides organophosphorés, 55 phthalates, 65 phenols, 235 (retardateurs de flammes bromés/pesticides organochlorés), 65 perfluorés, le coût s'élevait à 600 euros/sujet
  - Soit, pour cet exemple : 400 sujets x 600 euros = 240 k€
  - Dans le cadre d'une étude non ciblée, par des outils innovants permettant de balayer un large spectre de molécules (spectrométrie de masse), le coût serait à définir
  - Le coût de la préparation des échantillons pour stockage, transport, aliquotage, etc., n'a pas été évalué.
- Tests génétiques :
  - 400 sujets de l'étude x 500 euros (minimum) = 200 k€
  - Avec les tests chez le père et la mère également = 400 k€

Ces tests sont primordiaux afin d'éliminer toutes causes génétiques chez les cas inclus dans l'étude.

En cas de test chez les témoins, des susceptibilités génétiques ou des interactions gène-environnement pourraient théoriquement être étudiés, mais le nombre de sujets inclus serait trop faible pour la mise en évidence statistique de tels effets qui nécessitent généralement des tailles d'échantillons bien plus grandes (probablement de l'ordre de 16 fois plus ou moins).

### 7.5.6 Analyse de données

- Data-manager et analyse de données (3e année): 60 k€.
- Un chef de projet sur 3 ans : 180k€.

### 7.5.7 Total

- **Nous estimons le budget à au moins 1 million d'euros par pathologie. Certains coûts (ex : coûts pour l'inclusion des cas et des témoins, stockage des échantillons, kits de mesures) n'ont pas pu être évalués par le CES et il est probable que le budget total mentionné ci-dessus soit sous-évalué.**

## 7.6 Conclusion

Étant donné la relativement faible incidence des agénésies transverses des membres supérieurs isolées non génétiques, l'association « vraie » doit être assez forte ( $OR > 2$ ) et l'exposition pas trop rare en population générale (de l'ordre de 20% au moins) pour que la durée et le coût de l'étude soit raisonnable (2 ans dans ce cas pour les ATMS, 1 million d'euros par pathologie).

Si toutefois le pourcentage d'exposés dans la population était de 5% et que l'OR « vrai » était de 1.5 (augmentation d'environ 50% du risque), la mise en évidence du risque avec une probabilité de 80% serait possible par un recrutement qui durerait une vingtaine d'années, ce qui n'est pas réalisable en pratique.

**Malgré tout le soin qui serait apporté à la mise en place de cette étude, il est donc possible que l'étude ne débouche pas sur la mise en évidence de facteurs de risque. Cette possibilité doit être envisagée. Elle peut être liée au manque de puissance ou au fait que le facteur de risque ne figure pas dans la liste des facteurs considérés.**

Il faut ajouter à cela que, n'ayant pas d'hypothèse forte sur les facteurs de risque potentiels, parmi le grand nombre de facteurs testés, l'étude aboutira à un grand nombre de résultats faussement positifs. Il s'agit là d'un phénomène statistique bien connu. Cela n'est pas gênant en soi, mais nécessitera des investigations toxicologiques complémentaires pour s'assurer de la causalité des facteurs mis en évidence dans l'étude.

Autres questions soulevées :

- Il a semblé difficile de considérer d'inclure des sujets sur un territoire plus large que le territoire français pour des questions de faisabilité, cela poserait notamment des problèmes liés à l'harmonisation des protocoles entre pays. Néanmoins, cela reste une solution à envisager pour réduire la durée de l'étude.

- Une étude portant uniquement sur les cas a été évoquée dans les échanges. Si une telle étude serait moins coûteuse, en l'absence de groupe témoins, elle ne permettrait pas d'apporter d'éléments de connaissance sur les facteurs de risque en cause.

#### Avis et recommandations du CES

- Les anomalies étudiées pourraient être soit les ATMS isolées soit les ATMS et d'autres malformations connues pour être, dans la majorité des cas, d'origine non génétique (Laparoschisis, spina bifida...);
- A partir de l'hypothèse la plus favorable en terme de puissance (OR = 2, exposition chez les témoins = 20%), cette étude cas-témoin nécessite un recrutement sur une période de 2 ans minimum et l'inclusion d'au moins 400 personnes pour une pathologie;
- Le nombre de cas et le budget augmente proportionnellement au nombre de malformations considérées;
- Il est important de disposer de prélèvements biologiques variés, adaptés aux substances chimiques recherchées et permettant de tester de nouvelles hypothèses éventuelles ultérieurement;
- **En l'état actuel des connaissances, étant donné l'absence d'une hypothèse prédominante, l'incidence très faible des anomalies étudiées, les grandes incertitudes notamment sur l'existence de clusters et le budget important que nécessiterait sa mise en place, le CES ne recommande pas une telle étude. Une réévaluation régulière de cette question de la réalisation ou non d'une telle étude, en fonction de l'évolution des connaissances, est néanmoins nécessaire.**
- Afin de contribuer à l'augmentation de ces connaissances, le CES recommande en revanche une augmentation du budget de recherche et de surveillance sur les causes environnementales de troubles développementaux en général. Cela permettrait de mieux caractériser les effets potentiels de facteurs environnementaux, d'anticiper des crises sanitaires possibles, et d'améliorer la santé des populations.

## 8. Système de surveillance des malformations congénitales

Ce chapitre comporte la description du mode de surveillance actuel des malformations congénitales en population générale en France. Le but est d'identifier les limites de ce système qui repose essentiellement sur les registres et de formuler des propositions de modifications et d'améliorations du système de surveillance.

La surveillance des malformations congénitales en France repose sur les données collectées par les registres de malformation congénitales.

### 8.1 Mission des registres

Un registre est défini comme « *un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées* ».

Les registres ont ainsi une triple mission :

- de surveillance ;
- de recherche ;
- d'évaluation.

En termes de surveillance des anomalies congénitales, les registres permettent de produire les indicateurs caractérisant les malformations congénitales en termes de poids (prévalences, incidences), description des caractéristiques sociodémographiques, localisation géographique et de suivi de l'évolution des tendances spatio-temporelles. Il existe 6 registres répartis sur 4 régions ou départements en métropole (Bretagne, Auvergne, Rhône-Alpes, Paris) et deux registres dans les régions d'outre-mer (Réunion, Antilles), qui couvrent environ 19% des naissances vivantes en France (ces données sont présentées dans le Tableau 3.3, en section 3.2.1 du Chapitre 3). Ces registres sont des structures sentinelles, permettant sous certaines hypothèses, notamment d'une homogénéité des prévalences, de faire des inférences à partir de leurs données en population générale afin d'estimer la prévalence au niveau national, et de contribuer à la veille sanitaire. Les registres participent autant que de besoin aux investigations des signaux et alertes sanitaires. Ils contribuent ainsi, dans leur champ de compétence, à l'évaluation des politiques publiques et des actions mises en place à des fins d'amélioration de l'état de santé de la population.

Les registres ont vocation à collecter l'information de manière exhaustive. Tous les enfants porteurs de malformations sont recensés, qu'ils soient nés vivants, mort-nés ou mort in utero après une grossesse de 22 semaines d'aménorrhée (SA) au moins. Les cas d'interruption de

grossesse pour malformation foétale (raison médicale) quel qu'en soit le terme sont également recensés par les registres. Certains registres fonctionnent depuis plus de trente ans (Paris depuis 1981, Auvergne depuis 1983) et d'autres sont de création récente (Bretagne depuis 2011). Leur répartition géographique et la population couverte est variée : 2 registres ultramarins (Réunion, Antilles), 1 registre avec une population exclusivement urbaine (Paris), 1 registre avec une population à dominante rurale (Auvergne), 1 registre avec à la fois une population rurale et maritime (Bretagne) et 1 registre avec une population diverse (Remera qui couvre les départements du Rhône, de l'Ain, de Isère et de la Loire).

La taille de la population couverte par ces registres est inégale d'un registre à l'autre avec un écart entre le nombre de naissances totales sur les zones couvertes par ces registres, variant pour l'année 2016, de 8 530 naissances totales pour le registre des Antilles à 56 228 naissances pour le Remera. Cependant les prévalences sont sensiblement les mêmes avec des particularités pour certaines anomalies (prévalence des anomalies de fermeture du tube neural plus élevée à La Réunion, prévalence des trisomies 21 plus élevée à Paris). Les données sont analysées, par les registres, annuellement avec un décalage de 2 ans conséquence de la durée d'inclusion jusqu'à l'âge de 1 an et du temps nécessaire à la validation des données. Ainsi, les données concernant les naissances de décembre de l'année N ne pourront être validées avant décembre de l'année N+1, puis analysées et disponibles en février de l'année N+2.

Les registres repèrent les enfants ou fœtus porteurs de malformations à partir de plusieurs sources d'information (centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN), cahier des maternités, service de génétique, de chirurgie et de cardiopédiatrie, premier certificat de santé). Les données du Programme médicalisé des systèmes d'information hospitaliers (PMSI) sont utilisées pour contrôler l'exhaustivité des données mais génère beaucoup de faux positifs. La consultation du dossier médical permet de compléter les informations sur la mère (âge, profession, antécédents médico-chirurgicaux...) et sur les traitements pris au cours de la grossesse en datant si possible la (les) prise(s) de médicament(euse)s. La qualité des données recueillies notamment sur les données d'exposition, dépend de la qualité des informations disponibles dans le dossier médical.

Les registres français des malformations congénitales, sauf un, sont membres du réseau de surveillance européen des malformations congénitales EUROCAT. À ce titre ils transmettent régulièrement à EUROCAT une partie de leurs données individuelles sous un format standardisé. Les anomalies congénitales étant des événements peu fréquents, cette mutualisation des données permet la réalisation d'analyses et d'études sur des nombres plus élevés de cas, afin de générer des hypothèses et proposer des projets de recherche scientifique, de comparer les indicateurs épidémiologiques entre pays, à l'instar de ce qui est fait au niveau international par l'ICBDSR (<http://www.icbdsr.org/>).

## **8.2 Animation scientifique des registres des malformations congénitales**

Actuellement, les registres ont chacun leur base de données. Ils produisent chacun des indicateurs de surveillance à un rythme annuel. Il n'y a pas de mise en commun formelle des données et des résultats de cette surveillance locale entre les registres. Tous les deux ans, Santé publique France sollicite les registres pour qu'ils transfèrent les données de surveillance qui sont ainsi compilées et rendues publiques sur le site de Santé publique France pour 21 anomalies congénitales majeures :

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales>

L'affiliation des registres au réseau européen EUROCAT contribue à standardiser les définitions et les classifications des malformations congénitales

L'équipe en charge de la surveillance des malformations congénitales en France à Santé publique France anime régulièrement le réseau des registres des malformations congénitales par le biais de 2 réunions annuelles en présentielle sur le site de Saint-Maurice. Ces réunions ont pour objectif de confronter les indicateurs des registres, de travailler à l'homogénéisation des codes diagnostiques, d'échanger sur les travaux de recherche en cours, soit par leur implication, soit par la mise à disposition de leurs données auprès d'équipes de recherche, d'identifier et de prioriser des questions de recherche. L'équipe de surveillance des malformations congénitales est régulièrement en contact avec chacun des registres venant en appui de la validation de signaux et des investigations complémentaires qui suivent le cas échéants.

Il est à noter que le niveau de collaboration, la transmission des données et la contribution des registres aux missions de surveillance, de veille et d'alerte de SpFrance est variable selon les registres.

### 8.3 Fonctionnement et moyens

Les registres sont le plus souvent adossés à des centres hospitaliers universitaires ou à l'Inserm.

Les registres des anomalies congénitales fonctionnent avec des financements publics encadrés par un dispositif conventionnel et conditionné à la production d'un rapport d'activité annuel.

De manière générale, les moyens actuels des registres des malformations congénitales ne leur permettent pas d'assurer au mieux leur fonctionnement. La précarité des contrats de recrutement ne permet pas de sanctuariser et de pérenniser des ressources humaines nécessaires aux activités d'analyse et de valorisation des données. L'absence de statisticiens et le manque de temps de médecin dédié à l'activité des registres constituent également un obstacle à la réalisation de leurs missions.

### 8.4 Vers un renforcement de la surveillance des malformations congénitales

Suite aux conclusions du rapport évaluant la pertinence d'un registre national des malformations congénitales (réf publiée en octobre 2018 « [Proposition de réponse à la demande ministérielle de création d'un dispositif national de veille et de surveillance des anomalies congénitales en lien avec les expositions médicamenteuses et environnementales 2016](#) »), Santé publique France a initié des actions afin de renforcer la surveillance des malformations congénitales sur le territoire français.

#### 8.4.1 Une Fédération des registres des malformations congénitales

SpFrance a initié la création d'une Fédération des registres d'anomalies congénitales, sur le modèle du réseau français des registres de cancer, le Réseau Francim (<http://invs.santepubliquefrance.fr/surveillance/cancers/acteurs.htm#3>). Cette fédération devrait faciliter la création d'une base commune incluant les données de l'ensemble des registres français. Cette base de données commune permettrait d'améliorer la réactivité des analyses et la mise à disposition de ces données à d'autres équipes, notamment de recherche. Une base commune permettrait également de valoriser les données collectées par des publications scientifiques portées par les registres, Santé publique France ou des chercheurs

extérieurs. Cette Fédération ne fonctionnera que si l'ensemble des registres adhère aux règles de fonctionnement.

Ce dispositif peine à se concrétiser en raison notamment de l'absence de décisions concrètes concernant les moyens à déployer et les difficultés à identifier un porteur hébergeur des données, avec un niveau de protection et de sécurisation des données répondant au cahier des charges fixé par le RGPD (Règlement général sur la protection des données). Un autre obstacle au fonctionnement de cette Fédération est la difficulté à obtenir une homogénéisation des pratiques dans les 6 registres.

#### 8.4.2 Création d'un septième registre des malformations congénitales

SpFrance a élaboré un appel à candidatures en vue de la création d'un septième registre qui devra permettre d'une part une augmentation du niveau de couverture nationale et d'autre part le développement de travaux dans le champ environnemental. À cette fin une attention devra être portée à sa situation géographique dans une zone actuellement non couverte et l'expertise sur les questions d'exposition environnementales de l'équipe en charge de ce futur registre.

#### 8.4.3 Utilisation des données du PMSI à des fins de surveillance

Afin de renforcer la surveillance des anomalies congénitales à l'ensemble du territoire national, Santé publique France évalue depuis trois ans la pertinence de l'utilisation des données du Système national des données de santé (SNDS) et en particulier du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Cette base contient les données relatives à l'ensemble des séjours d'hospitalisation qui ont lieu sur le territoire français et donc les séjours de naissance des enfants. Pour chaque séjour, les professionnels de santé enregistrent les codes diagnostiques correspondant aux motifs de l'hospitalisation (par exemple, naissance) et aux pathologies, comme les anomalies congénitales. Toutefois, les anomalies congénitales peuvent ne pas avoir été enregistrées lors du séjour de naissance et ne figurer que dans un séjour ultérieur comme mentionné précédemment. De plus, la qualité du codage est très hétérogène selon les hôpitaux, ce qui a des conséquences sur les estimations issues de cette source de données.

Il est donc indispensable d'évaluer la qualité de cette base avant de l'utiliser pour produire des estimations nationales et régionales en routine. Pour réaliser cette validation, les données des registres qui effectuent un recueil exhaustif et de qualité sont prises comme des données de

référence ou « gold standard ». Un appariement des données individuelles des registres avec celles du PMSI est effectué pour évaluer les critères de qualité des algorithmes d'identification des cas dans la base du PMSI à partir des codes CIM-10 et d'autres composantes pertinentes dans le SNDS permettant d'estimer la proportion de faux négatifs et de faux positifs et de calculer la sensibilité et la valeur prédictive positive. La prévalence et ses évolutions en France pourrait donc être décrite après correction prenant en compte la proportion de faux négatifs et faux positifs estimés dans les travaux de validation. Ces travaux sont en cours de finalisation.

Une étape ultérieure serait de mettre en place, en particulier sur les zones non couvertes par les registres, un système d'information intégrant différentes sources de données en plus du PMSI-MCO de données telles les données des CPDPN, de foeto pathologie, des bases de données maladies rares, les données d'échographie de dépistage, les données des MDPH, de médecine de réadaptation.... Néanmoins ceci implique un travail important de remontée et de standardisation des données en amont, il est donc indispensable de mener des études ponctuelles en amont permettant d'estimer la contribution relative de chacune de ces sources dans l'identification des cas. Ces études « capture-recapture » permettent d'estimer le nombre de sujets non enregistrés dans une base donnée, l'exhaustivité de la source et le nombre total de cas.

Développement d'études sur les facteurs de risque environnementaux : les données du PMSI permettent d'identifier les cas au niveau national, et de mettre en regard la commune de résidence des mères pendant la grossesse avec des bases de données existantes (localisation des activités agricoles ou industrielles sur le territoire, qualité de l'eau de boisson, pollution atmosphérique), afin de caractériser l'environnement résidentiel des mères pendant la grossesse, à la recherche d'éventuels caractéristiques communes. Celles-ci pourront éventuellement permettre d'émettre de nouvelles hypothèses sur des facteurs de risque à tester ultérieurement dans des études étiologiques.

#### 8.4.4 Réactivité des registres

Il est très difficile pour un registre de détecter un excès de cas en temps réel. Identifier un excès de cas nécessite de rapporter un nombre de cas observés sur une période donnée et un territoire donné, à une prévalence attendue pour la même période et le même territoire. Il est impossible de détecter un excès quand tous les cas ne sont pas encore connus pour une année.

Compte tenu du critère d'inclusion des cas de malformation jusqu'à l'âge de 1 an, et du temps nécessaire à l'enquête et à la validation de tous les cas, les registres disposent (et transmettent à EUROCAT) chaque année, en février, des données validées de l'année N-2.

De nombreux signalements viennent spontanément des cliniciens mais ceux-ci reposent le plus souvent sur une impression de nombre élevé de malformations et ne peuvent pas être correctement investigués quand le signalement est fait au stade du diagnostic anténatal (pas de confirmation).

### **Avis et recommandations du CES**

Le système actuel permet donc une évaluation globale des principales malformations en France. Les registres couvrent 19% des naissances en France. Si certains pays disposent d'une couverture à l'échelle nationale (La Finlande, la Norvège, la Suède) et que d'autres travaillent à sa mise en place (l'Angleterre et l'Italie) la complexité, la faisabilité et le coût engendrés par un tel dispositif, doivent nécessairement être appréhendés. 5 registres français (/6) sont membres d'EUROCAT. Ceci est très important pour la France, pour obtenir des comparaisons des différentes prévalences avec les autres pays et participer à une veille sanitaire européenne des principales malformations.

Cependant, le délai d'obtention des résultats est de deux ans. La détection de cluster est possible mais demande un délai avant sa confirmation nécessitant le plus souvent un retour au registre concerné. De plus, la prévalence de la plupart de ces malformations étant très faible, il est parfois nécessaire d'attendre une ou deux années pour confirmer une éventuelle augmentation de celle-ci.

Il est nécessaire de mettre en place, en plus des registres, un ou des systèmes de surveillance des malformations congénitales qui permettent une évaluation plus rapide d'un éventuel problème.

**À partir des compétences des membres du CES et de l'audition de personnes expertes compétentes, le CES a émis des propositions qui visent à améliorer et à fluidifier le système de surveillance actuel.**

### **Les registres**

- Concernant la création d'un registre national de surveillance des malformations congénitales, le CES ne recommande pas la création d'un tel dispositif. Pour garantir l'exhaustivité un registre doit être au plus près du terrain pour réaliser la recherche exhaustive des cas et assurer la qualité des informations recueillies. Ceci nécessite des moyens importants de proximité et une organisation en pratique inatteignable.
- La création d'une Fédération nationale des registres, qui est en projet depuis 2016, avec la création d'une base de données nationale à partir des registres existants. Cette fédération devrait permettre d'avoir une vision nationale à SpFrance pour la surveillance en routine et en cas d'alerte (et non, comme c'est le cas actuellement, après demande d'extraction annuelle de données auprès des registres). Cela permettra aussi de formaliser les collaborations (qui existent déjà entre registres) pour des projets de recherche, et de fluidifier les échanges de données.
- La création d'un septième registre dans une zone actuellement non couverte et répondant à des critères complémentaires des registres existant en termes de populations et expositions à risque, notamment dans le champ environnemental. Cette action est déjà engagée avec un appel à candidatures qui devra être publié au plus tôt en 2019.

### **Mode de surveillance permettant une évaluation plus rapide des augmentations de prévalence globale ou de clusters**

L'utilisation des bases de données du PMSI et plus largement du SNDS pour compléter la surveillance au niveau national devra être soutenue. Les travaux engagés par SpFrance devront être confrontés aux travaux en cours réalisés par des équipes recherche dans un objectif de mutualisation et d'optimisation des méthodes. L'équipe du Pr Tréluyer a présenté au CES une nouvelle technique d'évaluation des clusters utilisant les données du Sniiram qui mériterait d'être soutenue en lien avec les travaux en cours à SpFrance.

### **Possibilité d'alerte rapide**

Une des raisons pour lesquelles la situation des suspicions de clusters des ATMS a été si difficile à gérer tient à la complexité de certaines malformations.

Les registres, tout comme EUROCAT, ont comme mission de détecter des modifications de prévalence de groupes de malformations. Les anomalies de membres regroupent plusieurs groupes de malformations dont certaines anomalies d'origine étiologique très différentes comme expliqué dans le chapitre 2, dont les ATMS.

Lorsque le but de la détection est d'avoir des informations sur le groupe de malformations, les registres fonctionnent. En revanche, en cas de suspicion de cluster on va rechercher une cause commune aux malformations. Dans ce cas, les malformations étudiées ne peuvent pas avoir des causes aussi variées que des causes génétiques, vasculaires ou mécaniques comme c'est le cas des anomalies de membres. Le diagnostic doit alors être le plus précis possible et relève donc d'une expertise médicale particulière.

Le parcours de soins d'une patiente enceinte comprend la réalisation d'une échographie fœtale à chaque trimestre de la grossesse. Elles sont le plus souvent réalisées par des échographistes de dépistage. Leurs compétences leur permettent de suspecter une anomalie et d'orienter la patiente vers un échographiste de diagnostic qui est rattaché à un CPDPN. L'échographiste de diagnostic confirmera l'anomalie, déterminera son caractère isolé ou associé à d'autres malformations. Son expertise sera complétée par le CPDPN qui réalisera, lorsque nécessaire, des examens complémentaires biologiques (caryotype, CGH..) ou d'imagerie (IRM, scanner..) qui permettront de donner au couple un diagnostic le plus précis possible, un pronostic et éventuellement de proposer un traitement avant la naissance. L'accouchement sera organisé dans le centre permettant une prise en charge optimale de l'enfant à l'accouchement ou, le cas échéant, une IMG peut être choisie par le couple.

Les différents intervenants devant jouer un rôle dans un éventuel système d'alerte de premier niveau sont : les échographistes obstétricaux, les obstétriciens et sages-femmes, les pédiatres de maternité, les fœtopathologistes et les généticiens, travaillant au sein des CPDPN et les médecins des Centres de références maladies rares (CRMR).

60% des échographies obstétricales sont réalisées par des échographistes affiliés au Collège français d'échographie fœtale qui est une organisation de professionnels répartis sur tout le territoire. Il devrait jouer un rôle dans la mise en place d'une organisation d'alerte de premier niveau.

La prévalence d'une anomalie ne pourrait en théorie être juste que s'il était possible de tenir compte des IVG, IMG, MFIU et des naissances vivantes quel que soit le terme de survenue de ces différentes options. Il nous paraît illusoire de penser pouvoir récupérer des informations

fiables pour les patientes à qui l'échographiste de dépistage a annoncé une anomalie chez le fœtus et qui font le choix de réaliser une IVG sans contrôle échographique dans le cadre d'un CPDPN. En effet, les patientes qui s'adressent dans ces cas aux centres de planification familiale ne mentionnent pas toujours l'existence de l'anomalie et cette anomalie n'aura pas été validée par un échographiste de diagnostic et les faux-positifs existent.

Pour les pathologies malformatives le nombre de cas dépistés en prénatal dépend de la pathologie mais est rarement de 100%. Donc il faut également intégrer l'idée que pour certaines pathologie le diagnostic sera plus souvent fait en postnatal et donc non pris en charge dans un CPDPN.

C'est pour cette raison qu'aucun système d'alerte de premier niveau ne remplacera les registres qui sont capables d'avoir les informations du pré et du postnatal dans toutes les maternités de la région couverte.

Dans les zones couvertes par les registres : les CPDPN pourraient donc être partie intégrante de l'alerte de premier niveau qui transmettrait les informations au registre. Un protocole et des procédures structurantes pourraient être mis en place pour une meilleure réactivité et qualité des investigations.

Il s'agira d'établir des procédures (SpFrance + tous les registres) en cas de pré alerte (ou suspicion d'alerte) avec :

- **une procédure de (pré)validation du signal par les registres avant signalement** aux autorités sanitaires (validation de la définition des cas, méthodes statistique de validation avec algorithme définissant plusieurs niveaux d'alerte,....etc.)
- **une procédure pour réunir un comité scientifique en urgence**, en cas d'alerte validée, pour décider des investigations à mener sur le plan épidémiologique et environnemental. Ce comité devra d'emblée être constitué de représentants de SpFrance (Cire concernée(s), équipe nationale de surveillance, équipe santé environnement, statisticiens et géographes), des Registres de malformations congénitales concernés, de la Direction départementale ou régionale de l'environnement (Dreal...), les spécialiste(s) et l'expertise du type de malformation concerné (CRMR), les spécialistes des risques liés aux médicaments (CRPVs, ANSM, réseau REGARDS). Ce comité sera à ajuster avec d'autres partenaires.

Une procédure spécifique devrait être mise en place en cas d'alerte sur une zone non couverte par les registres avec les CPDPN et SpFrance.

Une coordination avec l'ensemble des partenaires susceptibles de travailler sur la question des malformations congénitales devrait être mieux aboutie. SpFrance pourrait mettre en place un comité scientifique national des malformations congénitales (différent du groupe *ad hoc* pour les alertes) regroupant les instances sanitaires institutionnelles (SpFrance, Anses, ABM, ANSM...etc.), les représentants de réseaux structurés (CPDPN, REGARDS, ...etc.) et les experts. La mission de ce comité scientifique serait de définir et de piloter les axes de surveillance des malformations congénitales et les questions de recherche à développer.

## Synthèse

Propositions de modifications et d'améliorations du système de surveillance des malformations :

1. Les registres
  - Création d'une Fédération des registres avec les moyens humains et matériels pour mettre en place son fonctionnement.
  - Création d'un 7<sup>ème</sup> registre.
  - Renforcement des registres actuels en termes de moyens humains et matériel.
2. Évaluation d'un mode de surveillance permettant une évaluation plus rapide au moins des augmentations de prévalences globales et si possible de clusters
  - Utilisation des données du SNDS, du PMSI voire du Sniiram.
3. Possibilité d'alerte plus rapide
  - Organisation au cœur de laquelle se trouveraient les CPDPN et les échographistes en lien avec les registres (Comité scientifique d'urgence) et SpF
4. Création d'un comité scientifique national des malformations congénitales.

## 9. Prise en charge des patients et des familles

La prise en charge d'un patient porteur d'ATMS doit s'envisager dès le moment du diagnostic, que celui-ci soit réalisé en cours de grossesse ou à la naissance, puis tout au long de la croissance de l'enfant, ainsi qu'à l'âge adulte, afin d'optimiser la vie personnelle et professionnelle du patient. Si la part médicale est importante, la prise en compte des aspects psychologiques est tout aussi essentielle, comme pour toute anomalie du développement.

Nous proposons de présenter cette prise en charge aux quatre grandes étapes de la vie du patient atteint d'ATMS : au moment du diagnostic, au cours de la croissance, à l'adolescence et à l'âge adulte. Puis, nous consacrerons un paragraphe aux questions psychologiques posées dans le contexte des ATMS, avant de proposer les recommandations pour la prise en charge des patients et l'information/formation des professionnels.

### 9.1 Prise en charge au moment du diagnostic

Quelle que soit la malformation identifiée en période prénatale ou à la naissance, ce sont les parents qui sont les principaux interlocuteurs des équipes médicales, même s'il ne faut pas négliger ce que l'enfant est susceptible de percevoir des paroles échangées autour de lui et de leur impact sur ses parents. La révélation d'une malformation crée un choc inévitable. S'il n'y a pas d'impact immédiat sur la prise en charge (pas de geste médical immédiat), comme dans le cas des ATMS, ce sont donc les aspects psychologiques qui sont au premier plan au moment du diagnostic de ces malformations.

Les professionnels de santé impliqués dans l'annonce d'un diagnostic quel qu'il soit savent que celle-ci va générer des réactions de défense (dénégation, rejet, angoisse, repli sur soi), dont la prise en compte est essentielle et qu'il est important d'accompagner tout en laissant au patient et à ses parents le temps nécessaire pour intégrer progressivement les informations reçues. En cas de diagnostic d'ATMS, cette période du deuil de « l'enfant imaginaire » peut être de durée très variable, mais les circonstances nous semblent très différentes si le diagnostic est réalisé en cours de grossesse ou à la naissance, même si, dans les deux cas, la réussite de la prise en charge du patient et de sa famille dépend de la bonne coordination des divers professionnels impliqués au sein d'une équipe pluridisciplinaire (généticien syndromologiste, médecin de médecine physique et réadaptation – MPR – et éventuellement chirurgien orthopédique de l'enfant) et pluri professionnelle (ergothérapeute, kinésithérapeute, psychologue).

En cours de grossesse, le diagnostic est porté lors d'une échographie, souvent au second trimestre mais parfois dès le premier trimestre. Le choix des mots de ce "processus de révélation de l'anomalie" est essentiel. Le terme « handicap » doit être banni. L'enfant doit être d'abord nommé en tant que personne et non en fonction de sa malformation.

Le professionnel devra alors trouver les mots adéquats pour décrire l'ATMS et rapidement informer les parents que les images recueillies vont être discutées au CPDPN afin qu'une prise en charge par le Centre de référence maladie rare (CRMR) des anomalies du développement soit mise en place. Idéalement, une consultation multidisciplinaire doit être proposée (comme aux Hôpitaux de Saint Maurice et au CHU de Lille...), à défaut le couple doit être adressé à un généticien syndromologiste, qui pourra s'assurer du diagnostic, expliquer l'origine de la malformation et sa prise en charge et mettre les futurs parents en contact avec ses collègues MPR et psychologue et avec les associations de patients/familles.

Dès cette période, il est essentiel de pouvoir anticiper les éventuels fantasmes d'« anormalité », en expliquant que l'enfant ira à l'école comme tous les autres enfants, pourra faire du sport et exercer le métier qu'il souhaitera, etc.

Ainsi, dès la période prénatale, en passant du temps avec eux et en leur laissant des périodes de réflexion, les parents doivent pouvoir poser aux professionnels, les questions qui les angoissent pour le futur de leur enfant. La disponibilité de l'ensemble de l'équipe doit permettre de les aider à surmonter cette angoisse et à l'atténuer progressivement.

### A la naissance

Si le diagnostic est connu, le « choc » de l'annonce est *a priori* passé, mais la rencontre avec ce bébé différent, reste un moment essentiel. Rien ne doit être caché ou minimisé, mais les parents seront, le plus souvent, rassurés car l'anomalie ne sera plus fantasmée. L'examen en salle de naissance doit être complet, avec les deux parents pour leur permettre de conforter cette « réassurance »

Si la malformation n'a pas été diagnostiquée en prénatal, le "processus de révélation" doit se mettre rapidement en place, pour éviter les périodes de doute, de recherche de responsabilité à tout prix. Les professionnels ne doivent en aucun cas avoir une attitude de fuite. L'annonce doit être faite par une équipe de deux personnes (Médecin et sage-femme ou médecin et

infirmière) dans un lieu calme. L'examen clinique, en présence des deux parents, doit être complet. L'avis du spécialiste (généticien, orthopédiste, MPR) doit être sollicité dès le séjour en maternité ou très rapidement après la sortie. Un minimum d'explorations complémentaires doit être proposé (radiographies). Au cours du séjour en maternité, il est essentiel que l'ensemble de l'équipe soignante et de prise en charge de l'enfant et de ses parents (y compris les ASH) ait été formé à adopter une attitude comparable à celle pour tout autre nouveau-né et sa famille. La prise en charge doit être organisée dès ce moment. Aucun enfant ne devrait quitter la maternité sans un rendez-vous rapidement programmé dans un CRMR des anomalies du développement.

## **9.2 Prise en charge de l'enfant au cours de la croissance**

Au cours des premiers mois de vie, il est essentiel de garder un contact rapproché avec l'enfant et ses parents, afin de s'assurer de la mise en place d'une relation mère enfant non pathologique (absence de rejet ou de tendance à la surprotection de l'enfant, de repli sur soi, d'isolement, de dépression) et de la bonne intégration du bébé au sein de sa fratrie, s'il en a une. Le contact avec le médecin traitant est essentiel.

Un relai auprès de la PMI, qui aura été avertie, peut être une aide appréciable.

Le recours précoce à une prothèse de vie sociale doit être discuté. Celle-ci peut permettre la mise en place d'un suivi rapproché de l'enfant et de ses parents par l'équipe MPR, puisqu'elle doit être changée très régulièrement en raison de la croissance rapide du petit enfant. Elle permet à l'enfant, dès les premiers mois de vie une préhension symétrique des objets plus volumineux (balle, peluche par exemple). Elle peut être le moyen que l'enfant s'adapte dès le plus jeune âge à un appareillage, quitte à ne pas le conserver plus tard. Cependant, certaines équipes préfèrent attendre que l'enfant soit en âge d'exprimer son souhait avant de la proposer. Ultérieurement une prothèse myoélectrique peut être proposée. Enfin, l'association E-nable propose des prothèses construites par impression 3D selon les souhaits de l'enfant (couleurs, motifs, etc.) <https://e-nable.fr/>

Lorsque l'enfant grandit, il est essentiel qu'il bénéficie d'un suivi par une équipe médicale spécialisée (MPR, ergothérapeute) afin que des adaptations et des aides techniques puissent lui être proposées pour les activités scolaires (ciseaux, ...) et extrascolaires (vélo, natation, équitation,...). Aucune activité sportive ne doit lui être interdite. La méconnaissance de

l'agénésie par le grand public peut parfois amener les enseignants à anticiper les difficultés et demander une AVS (auxiliaire de vie scolaire), ce qui n'est ni justifié ni utile et peut mettre l'enfant en situation de handicap et affecter son estime de soi. Il est donc important d'aider l'enfant et ses parents à informer l'équipe scolaire.

C'est au cours de cette période que l'enfant va progressivement prendre conscience de sa différence et du regard des autres. Il est essentiel d'expliquer aux parents, dès les premiers mois de vie de leur enfant que, plus ils considéreront leur enfant comme un enfant ordinaire mieux celui-ci saura se construire avec sa différence. Mais cela reste difficile pour beaucoup d'entre eux. Plusieurs types d'aide peuvent être proposées au cours de cette période : l'adhésion à une association, qui permettra à l'enfant de rencontrer de nombreux enfants de son âge concernés par le même type de différence, un suivi psychologique et des ateliers d'Éducation thérapeutiques du patient (ETP) dédiés au « regard des autres », comme ceux qui sont en cours de mise en place par la filière de santé maladies rares AnDDI-Rares.

### **9.3 Prise en charge de l'adolescent**

Il nous semble important de dédier un court paragraphe à cet âge critique de la vie pour tous les individus. L'adolescent qui se perçoit comme « différent » peut, alors, être tenté de s'isoler, surtout s'il n'a pas pu bénéficier d'un étayage optimal au cours de l'enfance. La reprise d'un suivi psychologique et/ou l'attention bienveillante des professionnels (MPR, ergothérapeute), qui sont amenés à le prendre en charge au cours de cette période de croissance rapide, est alors essentielle. Un EPP « regard des autres » sera certainement à proposer, de même qu'une nouvelle consultation auprès d'un généticien syndromologiste, cette fois-ci dédiée à lui et non ses parents, afin de lui expliquer la cause de sa malformation et son caractère non génétique.

### **9.4 Prise en charge de l'adulte**

À l'âge adulte, la prise en charge peut être calquée sur celle de l'enfant et de l'adolescent en termes d'appareillage et d'adaptation aux activités sportives et de loisirs. Un suivi psychologique peut également être proposé.

Une consultation de génétique nous semble justifiée en cas de désir d'enfant permettant de rassurer le patient et son (sa) conjoint (e) quant au risque de récurrence dans sa descendance.

Questions psychologiques posées dans le contexte de la médiatisation actuelle des ATMS.

Depuis la médiatisation des cas d'ATMS supposés appartenir à un cluster, les familles s'expriment davantage en consultation anténatale et post-natale. Elles nous questionnent sur l'étiologie et les facteurs de risque susceptibles d'être impliqués dans la malformation de leur enfant, notamment d'éventuels facteurs environnementaux.

Les (futurs) parents décrivent souvent un sentiment de solitude et d'isolement après l'annonce de la malformation : des sages-femmes, échographistes, obstétriciens voire des orthopédistes ne connaissent pas bien ce type de malformation et ne savent pas quels mots utiliser pour en parler aux familles. Des phrases perçues comme malheureuses et parfois sorties de leur contexte peuvent les avoir marqués et démontrent l'importance du choix des mots lors de l'annonce diagnostique qui doit, si possible, être réalisée par deux professionnels.

La méconnaissance des malformations rares peut être responsable de maladresses générant involontairement souffrance et détresse psychique chez les parents, pendant la grossesse ou à la naissance. Il existe donc un besoin évident de formation et d'information des professionnels de santé sur les malformations de membres mais aussi à l'annonce et au suivi après l'annonce et l'accompagnement des familles.

(cf. recommandations de la HAS 2008,

[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/mauvaisenouvelle\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/mauvaisenouvelle_vf.pdf) )

## Avis et recommandations du CES

### Concernant les patients et leurs familles

- L'annonce d'une malformation de membre chez un enfant, qu'elle soit faite en anténatal ou à la naissance, est un réel choc pour les parents. Les réactions habituelles chez les parents sont : la sidération, la colère et la culpabilité, la dépression. Un temps est nécessaire, variable selon chacun, pour passer l'étape de l'annonce et pouvoir envisager la rencontre avec cet enfant « différent » de l'image de l'enfant attendu et fantasmé d'avant l'annonce de la malformation. Un suivi psychologique doit être proposé dans la maternité ou à la PMI. Permettre la verbalisation des ressentis difficiles et accompagner le couple dans ce travail psychique permet de l'aider à accueillir au mieux l'enfant. Cet accompagnement précoce permet de minimiser le risque des troubles affectifs dans la relation entre le bébé et ses parents. Le soutien à la parentalité doit commencer dès la période anténatale.
- Il est important d'orienter les patients vers le Centre de référence maladies rares (CRMR) ou de compétence (CCMR) le plus proches de leur domicile. Les professionnels de ce centre pourront mettre en place l'accompagnement spécialisé (prothèses, aides techniques, suivi psychologique...)
- Il est important de proposer aux familles l'accompagnement et l'écoute dont elles peuvent exprimer le besoin afin d'être rassurées sur le développement de leur enfant. Garder un lien avec elle est toujours bénéfique même si les enfants porteurs d'ATMS ne se distinguent pas des enfants de la population générale en ce qui concerne la croissance, les acquisitions psychomotrices et l'autonomie dans tous les actes de la vie quotidienne.
- Il est préconisé d'orienter les familles vers les associations de patients (ASSEDEA) après l'annonce diagnostique et/ou lors du suivi et, dans la mesure du possible, de proposer des rencontres avec d'autres familles.
- Il serait nécessaire de mettre en place des moyens d'informer le grand public et les instances scolaires sur l'ATMS et les autres malformations des membres.

### Concernant les professionnels

- Des actions d'information/formation doivent être menées auprès des professionnels médecins et paramédicaux impliqués dans la prise en charge du diagnostic d'ATMS

et, plus généralement de malformations des membres, notamment les médecins obstétriciens, pédiatres, sages-femmes et puéricultrices afin de :

- leur donner les clés permettant une annonce diagnostique la moins traumatisante possible ;
- les inciter à adresser les patients au CRMR/CCMR des anomalies du développement le plus proche du domicile des patients ;
- les inciter à donner aux patients les coordonnées des associations de patients (ASSEDEA) ;
- Une harmonisation des pratiques doit être proposée par le biais d'un Protocole national de diagnostic et de soin (PNDS). Mener une action de formation et d'information des soignants sur les ATMS et plus largement les malformations de membres avec un socle de recommandations officielles. Notamment sur les démarches à suivre à l'issue du diagnostic de malformations de membres : orienter vers le CRMR, les CCMR et informer de l'existence des associations de familles (ASSEDEA).
- Pour la consultation anténatale, établir un questionnaire standard par les différents experts sur les antécédents (cf. Questionnaire utilisé au CEREFAM à Saint Maurice, à améliorer)

## 10. Synthèse des recommandations du CES

Ce chapitre reprend l'ensemble des recommandations du CES faites dans les chapitres précédents de ce rapport.

### **Embryogénèse humaine, définition, diagnostic et Génétique (chap 2)**

L'ATMS est la plus fréquente des anomalies réductionnelles des membres. Il s'agit d'une anomalie transversale, n'atteignant qu'un membre et isolée. Elle est sporadique et attribuée à un accident vasculaire précoce. Son diagnostic est parfois difficile, du fait des diagnostics différentiels, dont les causes sont de nature différente. Il impose le recours à l'expertise d'un médecin généticien syndromologiste au sein d'un Centre de Référence Maladie Rare (CRMR) Labélisé pour les Anomalies du Développement (CLAD), dont il existe 23 sites répartis sur le territoire (6 sites coordonnateurs et 17 sites constitutifs) réunis au sein de la filière de santé maladies rares AnDDI-Rares.

Le diagnostic définitif d'ATMS est du ressort d'une expertise clinique, surtout pour les anomalies distales. L'avis d'un généticien syndromologiste au sein d'un CLAD est indispensable.

Avant d'aboutir à la définition d'un cluster, un système d'alerte pourrait être organisé en deux temps :

- 1ère « alerte » sur les anomalies réductionnelles transversales (Code CIM10 Q71.0 : absence congénitale complète d'un (des) membre(s) supérieur(s) ; Q71.2 : absence congénitale de l'avant-bras et de la main et Q71.3 : absence congénitale de la main et de(s) doigt(s))
- Confirmation du diagnostic d'ATMS après avis d'expertise.

### **ATMS et bilan génétique (chap 2.3)**

Il ne semble pas pertinent, en cas de diagnostic avéré d'ATMS par un médecin généticien syndromologiste connaissant bien les malformations des membres, de proposer une analyse génétique dans le cadre du diagnostic et du conseil génétique.

Un projet de recherche de grande ampleur, cherchant à identifier un/des facteur(s) génétique(s) de susceptibilité à un/des facteur(s) exogène(s) pourrait être proposé. Il nécessiterait la constitution d'une importante cohorte de patients analysés en *trio*, en comparaison à une cohorte de patients sains.

### **État des lieux de la situation épidémiologique (chap 3)**

- porter une attention accrue aux moyens à mettre en œuvre pour s'assurer de la qualité de ces données, en standardisant notamment les pratiques de codages entre les registres,
- pouvoir disposer d'une transmission des données de l'ensemble des registres français à Santé publique France, pour permettre d'objectiver rapidement la situation épidémiologique au niveau national,
- transmettre les données de l'ensemble des registres français au réseau EUROCAT, assurant la surveillance épidémiologique des malformations congénitales au niveau européen,
- disposer d'outils statistiques adaptés aux enjeux méthodologiques de l'épidémiologie des malformations congénitales (notamment les très faibles effectifs).

### **Facteurs de risques environnementaux et non environnementaux, hors étiologie génétique ou chromosomique (chap 5.1)**

Cette revue bibliographique, visant à identifier de manière exhaustive les facteurs de risques liés aux réductions de membre congénitales est, à notre connaissance, inédite en France. Pour répondre à son objectif et répondre aux critères de rigueur nécessaires à la production de résultats robustes, elle a nécessité la mutualisation des compétences de plusieurs agences de surveillance de la santé sanitaire en France, ainsi que celles des experts du CES. Compte-tenu du nombre de références identifiées et du large spectre de facteurs de risque potentiels, la complexité, le temps nécessaire à la réalisation de ce travail et les ressources humaines pour le réaliser doivent être appréhendés. Les résultats de ces travaux sont essentiels pour orienter les investigations futures, qu'elles soient menées par les agences sanitaires françaises ou par des équipes de recherche, et répondre aux questionnements légitimes des familles et des professionnels de santé.

### **Identification de substances chimiques d'intérêt sur la base des dossiers réglementaires (chap 5.3)**

Ce lourd travail de recherche sans a priori de substances pouvant conduire à des ATMS pourrait, au mieux, permettre de prioriser les substances d'intérêts. Ces investigations nécessiteraient, à la fois un accès ciblé aux dossiers réglementaires, provenant pour partie au moins des metteurs sur le marché pour aller recueillir des éléments détaillés (doses d'apparition des effets, éléments sur les expositions) d'une difficulté variable suivant la constitution, l'accessibilité des dossiers et la possibilité de mener des fouilles automatisées robustes. Il faut aussi envisager que les effets observés, s'ils sont dus à une substance chimique unique, sont potentiellement dus à un mésusage, les réglementations en place au niveau européen permettant normalement d'éviter les conditions d'expositions entraînant les effets néfastes observables dans les modèles animaux. C'est pourquoi, dans la perspective de la poursuite des travaux, il est important que soit pesée l'utilité relative de la poursuite de cette identification par rapport à d'autres extensions de travaux pointés dans le présent rapport, comme, par exemple, l'analyse bibliographique.

### **La vigilance concernant les risques liés à l'exposition médicamenteuse au cours de la grossesse (chap 5.4)**

La mise en place d'une base de données dédiée à l'évaluation des risques malformatifs des médicaments pendant la grossesse en France pourrait être envisagée (par SPF et le réseau REGARDS financé par l'ANSM) par le croisement des données des registres de malformations français avec les données de remboursement de médicaments du SNDS. Cette base de données aurait l'avantage de couvrir un territoire géographique assez important et de croiser des données de remboursement de médicaments fiables avec des données exhaustives sur les malformations, ce qui serait un plus par rapport à l'existant

### **Investigations environnementales complémentaires des clusters (chap 6)**

Les investigations complémentaires devront être réalisées uniquement pour les cas validés cliniquement d'ATMS isolées et appartenant à un cluster validé suite à l'analyse réalisée par le CES.

Dans la mesure du possible, il conviendra de considérer la période d'exposition correspondant à la fenêtre à risque allant de 3 mois avant la conception jusqu'à 3 mois après, de considérer, les expositions maternelles et paternelles, au domicile et sur le lieu de travail.

Les méthodes indirectes de caractérisation des expositions environnementales développées lors de cette investigation pourront être utilisées par la suite dans le cadre de la mise en place d'une étude étiologique sur les facteurs de risque environnementaux et les ATMS incluant des cas et des témoins.

Le développement de la recherche étiologique sur les effets des expositions environnementales (professionnelle et extraprofessionnelle) sur le développement de l'enfant doit être encouragé. Au vu des données scientifiques actuelles, il est nécessaire de mener des études exploratoires prenant en compte un grand nombre de facteurs de risque et de ne pas se limiter aux agénésies transverses des membres supérieurs mais d'étudier également d'autres malformations congénitales.

Il nous semble important de rappeler que la présence d'un facteur X chez des sujets porteurs d'une maladie Y ne peut en aucun cas suffire pour affirmer au niveau collectif que le facteur X est la cause de la maladie Y. A fortiori, au niveau individuel, la présence du facteur X chez un malade ne peut pas permettre d'en tirer une conclusion sur l'imputabilité entre ce facteur et la maladie chez ce patient. Dans la démarche collective, il faudra rassembler un certain nombre de critères (dit de causalité) épidémiologiques et toxicologiques.

La surveillance des populations d'animaux d'élevage pourrait apporter des hypothèses de causalité des ATMS. Cependant, même si les mécanismes mis en jeu lors du développement des membres sont hautement conservés chez les vertébrés tétrapodes, le système actuel de surveillance des élevages a pour but de détecter l'émergence de maladies génétiques au sein des élevages. Son mode d'organisation n'est pas actuellement adapté à la détection des ATMS. De plus, une substance tératogène chez l'animal ne le sera pas forcément chez l'homme.

### **Étude épidémiologique ad-hoc (chap 7)**

- Les anomalies étudiées pourraient être soit les ATMS isolées, soit les ATMS et d'autres malformations connues pour être, dans la majorité des cas, d'origine non génétique (Laparoschisis, spina bifida...)
- A partir de l'hypothèse la plus favorable en terme de puissance (OR = 2, exposition chez les témoins = 20%), cette étude cas-témoin nécessite un recrutement sur une

période de 2 ans minimum et l'inclusion d'au moins 400 personnes pour une pathologie.

- Le nombre de cas et le budget augmente proportionnellement au nombre de malformations considérées
- Il est important de disposer de prélèvements biologiques variés, adaptés aux substances chimiques recherchées et permettant de tester de nouvelles hypothèses éventuelles ultérieurement
- **En l'état actuel des connaissances, étant donné l'absence d'une hypothèse prédominante, l'incidence très faible des anomalies étudiées, les grandes incertitudes notamment sur l'existence de clusters et le budget important que nécessiterait sa mise en place, le CES ne recommande pas une telle étude. Une réévaluation régulière de cette question de la réalisation ou non d'une telle étude, en fonction de l'évolution des connaissances, est néanmoins nécessaire.**
- Afin de contribuer à l'augmentation de ces connaissances, le CES recommande en revanche une augmentation du budget de recherche et de surveillance sur les causes environnementales de troubles développementaux en général. Cela permettrait de mieux caractériser les effets potentiels de facteurs environnementaux, d'anticiper des crises sanitaires possibles, et d'améliorer la santé des populations.

### **Système de surveillance des malformations congénitales (chap 8)**

Le système actuel permet donc une évaluation globale des principales malformations en France. Les registres couvrent 20% des naissances en France. Si certains pays disposent d'une couverture à l'échelle nationale (La Finlande, la Norvège, la Suède) et que d'autres travaillent à sa mise en place (l'Angleterre et l'Italie) la complexité, la faisabilité et le coût engendrés par un tel dispositif, doivent nécessairement être appréhendés. 5 registres français (/6) sont membres d'EUROCAT. Ceci est très important pour la France, pour obtenir des comparaisons des différentes prévalences avec les autres pays et participer à une veille sanitaire européenne des principales malformations.

Cependant, le délai d'obtention des résultats est de deux ans comme expliqué plus haut. La détection de cluster est possible mais demande un délai avant sa confirmation nécessitant le plus souvent un retour au registre concerné. De plus, la prévalence de la plupart de ces malformations étant très faible, il est parfois nécessaire d'attendre une ou deux années pour confirmer une éventuelle augmentation de celle-ci.

Il est nécessaire de mettre en place, en plus des registres, un ou des systèmes de surveillance des malformations congénitales qui permettent une évaluation plus rapide d'un éventuel problème.

**À partir des compétences des membres du CES et de l'audition de personnes expertes compétentes, le CES a émis des propositions qui visent à améliorer et à fluidifier le système de surveillance actuel.**

### **Les registres**

- Concernant la création d'un registre national de surveillance des malformations congénitales, le CES ne recommande pas la création d'un tel dispositif. Pour garantir l'exhaustivité un registre doit être au plus près du terrain pour réaliser la recherche exhaustive des cas et assurer la qualité des informations recueillies. Ceci nécessite des moyens importants de proximité et une organisation en pratique inatteignable.
- La création d'une Fédération nationale des registres qui est en projet depuis 2016, avec la création d'une base de données nationale à partir des registres existants. Cette fédération devrait permettre d'avoir une vision nationale à SpFrance pour la surveillance en routine et en cas d'alerte (et non, comme c'est le cas actuellement, après demande d'extraction annuelle de données auprès des registres). Cela permettra aussi de formaliser les collaborations (qui existent déjà entre registres) pour des projets de recherche, et de fluidifier les échanges de données.
- La création d'un septième registre dans une zone non couverte et répondant à des critères complémentaires des registres existant en termes de populations et expositions à risque, notamment dans le champ environnemental. Cette action est déjà engagée avec un appel à candidatures qui devra être publié au plus tôt en 2019.

### **Mode de surveillance permettant une évaluation plus rapide des augmentations de prévalence globale ou de clusters**

L'utilisation des bases de données du PMSI et plus largement du SNDS pour compléter la surveillance au niveau national devra être soutenue. Les travaux engagés par SpFrance devront être confrontés aux travaux en cours réalisés par des équipes recherche dans un objectif de mutualisation et d'optimisation des méthodes. L'équipe du Pr Tréluyer a présenté au CES une nouvelle technique d'évaluation des clusters utilisant les données du Sniiram qui mériterait d'être soutenue en lien avec les travaux en cours à SpFrance.

### **Possibilité d'alerte rapide**

Une des raisons pour lesquelles la situation des suspicions de clusters des ATMS a été si difficile à gérer tient à la complexité de certaines malformations.

Les registres, tout comme EUROCAT, ont comme mission de détecter des modifications de prévalence de groupes de malformations. Les anomalies de membres regroupent plusieurs groupes de malformations dont certaines anomalies d'origine étiologique très différentes comme expliqué dans le chapitre 2, dont les ATMS.

Lorsque le but de la détection est d'avoir des informations sur le groupe de malformations, les registres fonctionnent. En revanche, en cas de suspicion de cluster on va rechercher une cause commune aux malformations. Dans ce cas, les malformations étudiées ne peuvent pas avoir des causes aussi variées que des causes génétiques, vasculaires ou mécaniques comme c'est le cas des anomalies de membres. Le diagnostic doit alors être le plus précis possible et relève donc d'une expertise médicale particulière.

Le parcours de soins d'une patiente enceinte comprend la réalisation d'une échographie fœtale à chaque trimestre de la grossesse. Elles sont le plus souvent réalisées par des échographistes de dépistage. Leurs compétences leur permettent de suspecter une anomalie et d'orienter la patiente vers un échographiste de diagnostic qui est rattaché à un CPDPN. L'échographiste de diagnostic confirmera l'anomalie, déterminera son caractère isolé ou associé à d'autres malformations. Son expertise sera complétée par le CPDPN qui réalisera, lorsque nécessaire, des examens complémentaires biologiques (caryotype, CGH..) ou d'imagerie (IRM, scanner..) qui permettront de donner au couple un diagnostic le plus précis possible, un pronostic et éventuellement de proposer un traitement avant la naissance. L'accouchement sera organisé dans le centre permettant une prise en charge optimale de l'enfant à l'accouchement ou, le cas échéant, une IMG peut être choisie par le couple.

Les différents intervenants devant jouer un rôle dans un éventuel système d'alerte de premier niveau sont : les échographistes obstétricaux, les obstétriciens et sages-femmes, les pédiatres

de maternité, les fœtopathologistes et les généticiens, travaillant au sein des CPDPN et les médecins des Centres de références maladies rares (CRMR).

60% des échographies obstétricales sont réalisées par des échographistes affiliés au Collège français d'échographie fœtale qui est une organisation de professionnels répartis sur tout le territoire. Il devrait jouer un rôle dans la mise en place d'une organisation d'alerte de premier niveau.

La prévalence d'une anomalie ne pourrait en théorie être juste que s'il était possible de tenir compte des IVG, IMG, MFIU et des naissances vivantes quel que soit le terme de survenue de ces différentes options. Il nous paraît illusoire de penser pouvoir récupérer des informations fiables pour les patientes à qui l'échographiste de dépistage a annoncé une anomalie chez le fœtus et qui font le choix de réaliser une IVG sans contrôle échographique dans le cadre d'un CPDPN. En effet, les patientes qui s'adressent dans ces cas aux centres de planification familiale de mentionnent pas toujours l'existence de l'anomalie et cette anomalie n'aura pas été validée par un échographiste de diagnostic et les faux-positifs existent.

Pour les pathologies malformatives le nombre de cas dépistés en prénatal dépend de la pathologie mais est rarement de 100%. Donc il faut également intégrer l'idée que pour certaines pathologie le diagnostic sera plus souvent fait en postnatal et donc non pris en charge dans un CPDPN.

C'est pour cette raison qu'aucun système d'alerte de premier niveau ne remplacera les registres qui sont capables d'avoir les informations du pré et du postnatal dans toutes les maternités de la région couverte.

Dans les zones couvertes par les registres : les CPDPN pourraient donc être partie intégrante de l'alerte de premier niveau qui transmettrait les informations au registre. Un protocole et des procédures structurantes pourraient être mis en place pour une meilleure réactivité et qualité des investigations.

Il s'agira d'établir des procédures (SpFrance + tous les registres) en cas de pré alerte (ou suspicion d'alerte) avec :

- **une procédure de (pré)validation du signal par les registres avant signalement aux autorités sanitaires** (validation de la définition des cas, méthodologie statistique de validation avec algorithme définissant plusieurs niveaux d'alerte ...etc.)

- **une procédure pour réunir un comité scientifique en urgence, en cas d'alerte validée**, pour décider des investigations à mener sur le plan épidémiologique et environnemental. Ce comité devra d'emblée être constitué de représentants de SpFrance (Cire concernée(s), équipe nationale de surveillance, équipe santé environnement, statisticiens et géographes), des Registres de malformations congénitales concernés, de la Direction départementale ou régionale de l'environnement (Dreal...), les spécialiste(s) et l'expertise du type de malformation concerné (CRMR), les spécialistes des risques tératogènes des médicaments (CRPVs, ANSM, REGARDS). Ce comité sera à ajuster avec d'autres partenaires.

Une procédure spécifique devrait être mise en place en cas d'alerte sur une zone non couverte par les registres avec les CPDPN et SpFrance.

Une coordination avec l'ensemble des partenaires susceptibles de travailler sur la question des malformations congénitales devrait être mieux aboutie. SpFrance pourrait mettre en place un comité scientifique national des malformations congénitales regroupant les instances sanitaires institutionnelles (SpFrance, Anses, ABM, ANSM...etc.), les représentants de réseaux structurés (CPDPN, REGARDS, ...etc.) et les experts. La mission de ce comité scientifique serait de définir et de piloter les axes de surveillance des malformations congénitales et les questions de recherche à développer.

## **Synthèse**

Propositions de modifications et d'améliorations du système de surveillance des malformations :

1. Les registres
  - Création d'une Fédération des registres avec les moyens humains et matériels pour mettre en place son fonctionnement,
  - Création d'un 7ème registre,
  - Renforcement des registres actuels en termes de moyens humains et matériel.
2. Évaluation d'un mode de surveillance permettant une évaluation plus rapide au moins des augmentations de prévalences globales et si possible de clusters
  - Utilisation des données du SNDS, du PMSI voire du Sniiram.
3. Possibilité d'alerte plus rapide

- Organisation au cœur de laquelle se trouveraient les CPDPN et les échographistes en lien avec les registres (Comité scientifique d'urgence) et SpF
4. Création d'un comité scientifique national des malformations congénitales.

### **Prise en charge des patients et des familles (chap 9)**

#### Concernant les patients et leurs familles

- L'annonce d'une malformation de membre chez un enfant, qu'elle soit faite en anténatal ou à la naissance, est un réel choc pour les parents. Les réactions habituelles chez les parents sont : la sidération, la colère et la culpabilité, la dépression. Un temps est nécessaire, variable selon chacun, pour passer l'étape de l'annonce et pouvoir envisager la rencontre avec cet enfant « différent » de l'image de l'enfant attendu et fantasmé d'avant l'annonce de la malformation. Un suivi psychologique doit être proposé dans la maternité ou à la PMI. Permettre la verbalisation des ressentis difficiles et accompagner le couple dans ce travail psychique permet de l'aider à accueillir au mieux l'enfant. Cet accompagnement précoce permet de minimiser le risque des troubles affectifs dans la relation entre le bébé et ses parents. Le soutien à la parentalité doit commencer dès la période anténatale.
- Il est important d'orienter les patients vers le Centre de référence maladie rare ou de compétence le plus proches de leur domicile. Les professionnels de ce centre pourront mettre en place l'accompagnement spécialisé (prothèses, aides techniques, suivi psychologique...).
- Il est important de proposer aux familles l'accompagnement et l'écoute dont elles peuvent exprimer le besoin afin d'être rassurées sur le développement de leur enfant. Garder un lien avec elle est toujours bénéfique même si les enfants porteurs d'ATMS ne se distinguent pas des enfants de la population générale en ce qui concerne la croissance, les acquisitions psychomotrices et l'autonomie dans tous les actes de la vie quotidienne.
- Il est préconisé d'orienter les familles vers les associations de patients (ASSEDEA) après l'annonce diagnostique et/ou lors du suivi et, dans la mesure du possible, de proposer des rencontres avec d'autres familles.
- Il serait nécessaire de mettre en place des moyens d'informer le grand public et les instances scolaires sur l'ATMS et les autres malformations des membres.

#### Concernant les professionnels

- Des actions d'information/formation doivent être menées auprès des professionnels médecins et paramédicaux impliqués dans la prise en charge du diagnostic d'ATMS et, plus généralement de malformations des membres, notamment les médecins obstétriciens, pédiatres, sages-femmes et puéricultrices afin de :
  - leur donner les clés permettant une annonce diagnostique la moins traumatisante possible ;
  - les inciter à adresser les patients au CRM/CCMR des anomalies du développement le plus proche du domicile des patients ;
  - les inciter à donner aux patients les coordonnées des associations de patients (ASSEDEA).
- Une harmonisation des pratiques doit être proposée par le biais d'un Protocole national de diagnostic et de soin (PNDS). Mener une action de formation et d'information des soignants sur les ATMS et plus largement les malformations de membres avec un socle de recommandations officielles. Notamment sur les démarches à suivre à l'issue du diagnostic de malformations de membres : orienter vers le centre de référence, les centres de compétence et informer de l'existence des associations de familles (ASSEDEA).
- Pour la consultation anténatale, établir un questionnaire standard par les différents experts sur les antécédents (cf. Questionnaire utilisé au CEREFAM à Saint Maurice, à améliorer).

## 11. Conclusion

Le comité d'experts scientifique (CES) a été mis en place afin de répondre à la demande d'éclaircissement du public et des familles concernant les investigations des trois clusters d'agénésie transverse du membre supérieur identifiés dans les départements de l'Ain, de la Loire-Atlantique et du Morbihan, et plus largement à leurs attentes d'une meilleure prise en charge de ces malformations en termes de surveillance, de recherche étiologique, et d'accompagnement.

Ses missions étaient de rendre les conclusions, avis et recommandations qu'il juge nécessaires pour répondre à la saisine de Santé publique France (SpFrance) et de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), notamment sur : 1/ les questions qu'il est pertinent d'investiguer et les analyses à conduire ; 2/ l'interprétation des données épidémiologiques ; 3/ les résultats des travaux réalisés et les approches méthodologiques à développer (procédures de détection, d'investigation, notamment environnementale...) et 4/ les attentes plus larges dans le champ des malformations congénitales.

Le CES s'est appuyé sur les travaux conduits par SpFrance et l'Anses dans le cadre de leurs missions propres, les questions du comité d'orientation et de suivi (COS), des auditions de personnes choisies pour leur compétences et expérience nécessaires à la réalisation de l'expertise.

Les anomalies réductionnelles de membres rassemblent des malformations aux caractéristiques et étiologies variées. Si un cluster de malformations est suspecté, un même mécanisme physiopathologique peut être envisagé. Alors, une cause commune à l'origine de ce mécanisme physiopathologique est recherchée. Il faut donc définir précisément le type de malformation étudié. Pour les malformations faisant l'objet de ce rapport, la définition d'un cas était « ATMS isolée ». Une expertise des dossiers médicaux a été réalisée par des experts extérieurs et certains membres du CES et qui a permis d'identifier des cas d'anomalie des membres qui n'étaient pas des ATMS ou des ATMS non isolées dans les cas répertoriés par les registres. Cette analyse a montré l'importance en cas d'alerte d'une définition précise des cas et de la nécessité d'une expertise pour les malformations rares qui peut être réalisée avec l'aide des Centres de référence maladie rare.

Lorsque les 3 clusters ont été signalés, SpFrance a réalisé une analyse des 3 situations et avait conclu à une forte suspicion de cluster dans le Morbihan et en Loire-Atlantique et infirmé

le cluster de l'Ain. De nouvelles analyses statistiques ont été réalisées par le CES à partir de ces nouvelles données concluant à une absence de cluster dans l'Ain et une suspicion de cluster pour Guidel (Morbihan) sur une période de 18 mois entre 2011 et 2013. Selon les analyses statistiques réalisées concernant la mise en évidence de clusters potentiels, les résultats étaient significatifs ou proches de la signification statistique (au seuil de 5%) pour la commune de Guidel. À noter que le plus jeune des enfants à Guidel a aujourd'hui 6 ans et qu'aucun cas n'a été signalé dans ce village depuis 2013. L'analyse des cas de Loire-Atlantique n'a pas pu être réalisée à ce stade en l'absence d'information complète précise sur les cas de la région, cette information étant en cours de recueil.

Environ, 3% des enfants qui naissent dans le monde sont porteurs d'une malformation. Cette prévalence peut varier en fonction des années, des pays et des régions en fonction de différents facteurs. En Europe, EUROCAT a pour mission de surveiller la prévalence et la répartition de 81 sous-groupes d'anomalies congénitales dont les anomalies réductionnelles des membres. Cinq des 6 registres français participent au recueil de données d'EUROCAT. Dans l'analyse européenne d'EUROCAT, aucun cluster temporel n'a été identifié au cours de la période 2007-2016. Aucune tendance paneuropéenne significative en matière de prévalence des anomalies réductionnelles du membre n'a été observée au cours des 10 dernières années. Cependant, de telles analyses ne sont pas faites pour mettre en évidence un cluster de 3 individus à 18 mois d'intervalle et le temps nécessaire à la vérification des données et à la réalisation et au rendu des analyses est de 2 ans pour les registres.

SpFrance a mis en place un système temporaire de traitement des signalements pour répondre aux attentes des citoyens. Cette base de recueil a permis au CES de prendre en compte les contributions citoyennes dans ses réflexions sur les facteurs de risques.

Dans le but de répondre à la question de l'origine de ces malformations, une revue de la littérature, une enquête par questionnaire et des analyses environnementales locales ont été réalisées dans un premier temps par SpFrance qui n'a pas identifié de cause évidente.

Actuellement une revue approfondie de la littérature à partir de mots-clés validés par le CES (réalisée par SpFrance et l'Anses) a permis de sélectionner plus de 20 000 articles en cours d'analyse afin de rechercher d'éventuels facteurs de risque actuellement non identifiés. Cette analyse devra mobiliser 3 personnes à temps plein pendant un an pour être menée de façon appropriée. Ce type de revue approfondie de la littérature scientifique est, à notre

connaissance, la première du genre et sera très précieuse pour la suite des travaux à mener, pour SpFrance et l'Anses et plus globalement pour la recherche.

En raison du caractère spatio-temporel particulier des cas de Guidel, des investigations complémentaires vont être menées par SpFrance et l'Anses, chacun dans leur domaine de compétence respectif, afin de répondre à des points qui n'ont pas été étudiés lors des premières expertises ou qui mériteraient d'être approfondis après les résultats des analyses des contributions citoyennes, de la revue de la littérature, et des analyses menées par l'Anses sur l'identification de substances chimiques d'intérêt sur la base des dossiers réglementaires. Une recherche plus exhaustive de l'exposition aux médicaments pendant la période de grossesse à risque devrait être réalisée. Dans les limites de leur faisabilité, ces investigations complémentaires devront être réalisées uniquement pour les cas validés d'ATMS isolées et appartenant à un cluster validé.

Cependant ces investigations ont des limites en raison du temps écoulé (biais de mémoire, demi-vie possiblement courte des substances potentiellement incriminées, si elles existent..) mais pas seulement. En effet, la présence d'un facteur X chez des sujets porteurs d'une maladie Y ne peut en aucun cas suffire pour affirmer au niveau collectif que le facteur X est la cause de la maladie Y. *A fortiori*, au niveau individuel, la présence du facteur X chez un malade ne peut pas permettre d'en tirer une conclusion sur l'imputabilité entre ce facteur et la maladie chez ce patient. Dans la démarche collective, il faudra rassembler un certain nombre de critères (dit de causalité) épidémiologiques et toxicologiques.

Plusieurs pistes de travail sont suggérées pour mieux caractériser et étudier l'origine des ATMS. La mise en place d'une étude épidémiologique de grande ampleur pourrait concerner les ATMS mais également d'autres malformations congénitales. Cependant, en l'état actuel des connaissances, étant donné l'absence d'une hypothèse prédominante, la prévalence très faible des anomalies étudiées, les grandes incertitudes notamment sur l'existence de cluster et le budget important que nécessiterait sa mise en place, le CES ne recommande pas une telle étude. Le CES recommande en revanche une augmentation des moyens de recherche sur les causes environnementales des maladies du développement, car d'un point de vue de Santé Publique, la connaissance est actuellement insuffisante. Cela permettrait de mieux caractériser les effets potentiels des facteurs environnementaux sur la santé humaine.

Le système de surveillance et d'alerte pour les malformations congénitales en France est complexe et a été détaillé et analysé dans ce rapport. Le CES recommande également de renforcer le système de surveillance des malformations. La mise en place d'une Fédération des registres avec des protocoles communs de fonctionnement, la création d'un 7<sup>ème</sup> registre et le renforcement des registres actuels sont recommandés. Des travaux sont en cours pour permettre d'élaborer un mode de surveillance permettant une évaluation plus rapide au moins des augmentations de prévalences globales et si possible de clusters en utilisant le Système national des données de santé. Enfin, la mise en place d'un dispositif réactif de coordination de tous les acteurs à mobiliser dès le signalement de cas groupés sous l'égide d'un Comité scientifique des malformations congénitales devrait être étudiée.

Quelle que soit la malformation, la prise en charge des enfants porteurs de malformations rares peut être améliorée et les Centres de références maladie rare devraient largement y participer.

Ce premier rapport n'a pas pu, par manque de temps, traiter tous les points abordés. Un complément du rapport sera rédigé qui comportera les résultats de l'analyse de la littérature sur les facteurs de risque et les résultats des investigations complémentaires.

## 12. Annexes

### Annexe 1 – Saisine



MINISTÈRE DES  
SOLIDARITÉS ET DE LA  
SANTÉ

MINISTÈRE DE LA  
TRANSITION ÉCOLOGIQUE  
ET SOLIDAIRE

MINISTÈRE DE  
L'AGRICULTURE ET  
DE L'ALIMENTATION

#### LES MINISTRES

N/Réf. : Cab/GE/D-18-027011

Paris, le **29 OCT. 2018**

Messieurs les directeurs généraux,

L'existence de cas groupés d'agénésie transverse des membres supérieurs dans des zones géographiques restreintes de trois départements, l'Ain, le Morbihan et la Loire-Atlantique, avec un excès de cas significatif dans ces deux derniers selon les conclusions de Santé publique France<sup>1</sup>, soulève la question d'une cause environnementale.

La surveillance des malformations congénitales et les investigations qui lui sont associées sont particulièrement complexes notamment en raison de la rareté de ces événements.

A ce stade, les investigations menées par Santé publique France sur chacun de ces cas groupés n'ont pas permis d'identifier une cause commune parmi les causes connues de ces malformations (anomalies chromosomiques ou génétiques, contraintes physiques sur le développement des membres – brides amniotiques notamment, exposition à des agents tératogènes connus ou suspectés notamment des antiangiogéniques). Il est nécessaire de prolonger ces investigations, notamment en approfondissant la question des expositions environnementales.

Dans ce contexte, nous vous demandons de vous associer pour proposer et conduire des investigations complémentaires à visée étiologique pour ces cas groupés. Vos travaux comporteront en particulier une revue de la littérature concernant les causes environnementales potentielles, pratiques ou comportements pouvant conduire à de tels cas d'agénésie ainsi qu'une recherche approfondie d'expositions environnementales communes dans les cas groupés susmentionnés. Les expositions environnementales communes potentiellement identifiées feront l'objet d'une revue de littérature permettant d'approfondir leur lien éventuel dans la survenue de cas d'agénésie.

Vos travaux, conduits dans le cadre d'une expertise collective, feront l'objet d'une restitution intermédiaire portant sur les hypothèses soulevées et la méthodologie de mise en œuvre. Un rapport final rendra compte de ces travaux. Il comprendra des recommandations en matière de suivi des populations et de maîtrise éventuelle des expositions environnementales.

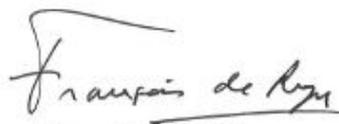
Votre restitution intermédiaire est attendue avant le 31 janvier 2019, et le rapport final avant le 30 juin 2019.

En tant que de besoin, vous associerez l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé à vos travaux et toute autre expertise nécessaire.

Nous vous prions de recevoir, Messieurs les directeurs généraux, l'expression de nos meilleures salutations.



Agnès BUZYN



François DE RUGY



Didier GUILLAUME

Monsieur Roger GENET  
Directeur général  
ANSES  
14, rue Pierre et Marie Curie  
94701 Maisons-Alfort Cedex

Monsieur François BOURDILLON  
Directeur général  
ANSP-Santé publique France  
12, Rue du Val d'Osne  
94415 Saint-Maurice Cedex

Copie :  
Monsieur Dominique MARTIN  
Directeur général  
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

## Annexe 2 – Constitution du comité d'experts

Santé publique France et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) ont lancé un appel à candidatures en vue de la constitution d'un comité d'experts sur les agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS).

Cet appel à candidatures a été publié sur le site Internet de Santé publique France et de l'Anses le 28 novembre 2018.

Les compétences recherchées étaient les suivantes :

### Compétences générales :

- Connaissances et intérêt pour les démarches de santé publique ;
- Connaissance des outils d'évaluation des incertitudes et des poids de preuve scientifiques ;
- Aptitude à travailler de façon collégiale et de manière multidisciplinaire y compris dans des situations contraintes (délais courts, incertitudes majeures) ;
- Expérience de participation à des comités d'experts ;
- Expérience de la formulation de recommandations opérationnelles à destination des agences d'expertise et des pouvoirs publics.

### Compétences spécifiques

- Génétique (humaine et animale)
- Obstétrique
- Pédiatrie/périnatalité
- Diagnostic/conseil prénatal et génétique, prise en charge des malformations et affections congénitales
- Embryologie humaine et animale
- Toxicologie, en particulier de la reproduction du développement (humain et animal), pour les différents facteurs de danger (produits chimiques, agents physiques, rayonnements ionisants, agents pathogènes)
- Pharmacologie
- Épidémiologie (en santé humaine et en santé animale) ;
- Infectiologie/virologie ;
- Expologie environnementale et professionnelle ;
- Bio-statistique (notamment détection temporo-spatiale, fouilles de données...)
- Sciences humaines et sociales ;

- Éthique.

Au total, 35 dossiers de candidatures complets ont été déposés (lettre de motivation, CV, liste des travaux et publications des cinq dernières années, déclaration d'intérêt - DI).

Un jury de sélection a examiné l'ensemble des dossiers de candidatures en janvier 2019 et a retenu 20 experts.

Composition du groupe d'experts :

Alexandra BENACHI	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Antoine Béclère, Clamart, France
Sylvie BABAJKO	Directrice de recherche, Inserm UMRS 1138, Paris, France
Tiphaine BARJAT-RAIA	Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Saint-Etienne, France
Claire BENETEAU	Praticien Hospitalier, Service de génétique médicale, Laboratoire de génétique chromosomique, CHU de Nantes, France
Jérémie BOTTON	Épidémiologiste pharmacien, Epi-Phare ANSM-CNAM, Saint-Denis, France
Naïma BRENNETOT	Psychologue clinicienne, Centre de référence malformations des membres (site constitutif) chez l'enfant, Hôpitaux de Saint-Maurice, France
Fleur DELVA	Médecin de santé publique, Centre Artemis, CHU de Bordeaux, France
Christophe DEMATTEI	Ingénieur biostatisticien / méthodologiste, Département de Biostatistique, Epidémiologie clinique, Santé Publique, Innovation et Méthodologie (BESPIM), CHU de Nîmes, France
Ester GARNE	Pédiatre, Néonatalogie, Paediatric Department, Hospital Lillebaelt, Kolding, Danemark

Georges HADDAD	Praticien hospitalier, génétique médicale, Service Maternité, Centre hospitalier Simone Veil, Blois, France
Mounia H. HOCINE	Maître de Conférence en biostatistique, Laboratoire MESuRS, Conservatoire National des Arts et Métiers, Paris, France
Isabelle LACROIX	Praticien Hospitalier, Réseau REGARDS, Service de pharmacologie médicale et clinique, CHU de Toulouse, France
Klervi LEURAUD	Responsable du Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants, Direction de la santé, IRSN, Paris, France
Sylvie MANOUVRIER	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Service Clinique de Génétique, Hôpital Jeanne de Flandre, CHU de Lille, France
Michel MENCH	Directeur de recherches, UMR Biogeco, INRA 1202, Pessac, France
Joan K. MORRIS	Population Health Research Institute, Saint-George's, University of London, Royaume-Uni
Sophie PATRIER-SALLEBERT	Praticien Hospitalier, Service d'anatomie-pathologie, CHU Charles Nicolle, Rouen, France
Claire PHILIPPAT	Chercheur en épidémiologie, Institute for advanced biosciences, UGA, Inserm U1209, CNRS UMR5309, Grenoble, France
Arnaud SARTELET	1 <sup>er</sup> assistant, Vétérinaire, dipl. ECBHM, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège, Belgique
Alain VERLOES	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Département de génétique médicale, Hôpital Robert Debré, Paris, France

Annexe 3 : Liste des membres du comité d'orientation et de suivi (COS) des ATMS au 4 février 2019

Président du Comité	Monsieur	Daniel BENAMOUZIG
Représentants des familles	Madame/Dr	Isabelle TAYMANS
	Monsieur	Samuel BERNARD
	Madame	Axelle LAISSY
	Madame Monsieur	Vanessa Martial GUEHO
Représentants associations	Madame	Katia BAUMGARTNER (FNE)
	Monsieur	André CICOLLELA (RES)
	Madame	Michelle COSMAO (ASSEDEA)
	Madame	Elisabeth RUFFINENGO (WECF France)
Professionnels domaine médical	Monsieur/Dr	Philippe CONDOMINAS
	Madame/Dr	Frédérique NOUGAREDE
Représentants des registres	Madame	Emmanuelle AMAR (Rhône-Alpes)
	Madame/Dr	Florence ROUGET (Auvergne)
	Madame/Dr	Isabelle PERTHUS (Bretagne)
ARS-Pays de la Loire	Monsieur	Nicolas DURAND
	Monsieur	Thierry LE GUEN
Personnalité Qualifiée	Monsieur	Marcel CALVEZ

## Annexe 4 : Questions du Comité d'orientation et de suivi (COS) au Comité d'experts scientifiques (CES)

### **Questions du Comité d'orientation et de suivi (COS) au Comité d'experts scientifiques (CES)**

#### **Question 1. Identité et différences des cas d'ATMS.**

*Tous les cas d'ATMS répertoriés sont-ils semblables, relèvent-ils ou non d'une même étiologie présumée, que les causes de la pathologie soient ou non identifiées ? Par ailleurs, est-il possible que des cas de malformations aient pu être écartés par erreur ou par convention (selon les types de malformations par exemple) ?*

#### **Question 2. Critères de regroupement de cas.**

*Quels sont les critères permettant de statuer sur l'existence ou non d'un regroupement de cas (cluster) ? Quels sont les critères pris en compte en général dans ce type de situation (par ex. le cas d'ATMS à Calan est-il intégré dans le cluster du Morbihan), et quels sont les critères qui ont été pris en compte dans les cas d'espèce (y compris dans les Bouches du Rhône) ?*

#### **Question 3. Modalités de signalement de cas individuels et de cas groupés**

*Tous les cas d'ATMS seront-ils bien répertoriés ? Quels sont les obstacles identifiés à la prise en compte des diverses sources d'identification des cas ? Comment devraient être articulées les différentes sources possibles de signalement, par les familles, par les professionnels, par l'administration, par des acteurs de recherche ? Comment améliorer la réactivité des dispositifs d'alerte et de surveillance de manière à pouvoir être en mesure de collecter toute information complémentaire nécessaire ? Dans le cas présent, comment les données des registres de malformation sont-elles prises en compte ? Quel est le rôle des ARS en matière de signalement ?*

**Question 4. Contribution des différents types de données populationnelles.**

*Qu'apportent respectivement les différentes sources de données susceptibles d'être prises en compte en matière de veille et d'interprétation, notamment les données de registres, les données de cohortes et les données médico-administratives (PMSI, SNIIRAM, SNDS...) ? Quelles difficultés posent leur exploitation ? Comment est prise en compte la notion de FAIR data, qui incite à la mise à disposition de données « trouvables, accessibles, interopérables et réutilisables » ? Quelles lacunes peuvent-elles être comblées dans l'immédiat et à plus long terme ? Une extension du périmètre de couverture des registres (20% des naissances) et-elle nécessaire ?*

**Question 5. Informations sur les ATMS à collecter dans les territoires.**

*Quelles sont les différentes hypothèses envisagées quant à l'origine de ces pathologies selon l'échelle considérée (population générale versus territoire spécifique) ? Quelles seraient les informations les plus utiles à recueillir pour faciliter des interprétations relatives aux causes d'ATMS, de manière générale d'une part, et à l'échelle d'un territoire donné d'autre part, selon les caractéristiques dudit territoire (risques particuliers liés à l'environnement, aux activités humaines, à la faune domestique ou sauvage, aux caractéristiques du territoire, aux situations de multi-expositions...) ? Une exploration des facteurs de risque génétiques chez les familles concernées serait-elle nécessaire ? Et dans ce cas quel type d'analyse génétique serait approprié ?*

**Question 6. Enquête de terrain.**

*Comment et avec quels résultats attendus pourrait - être mise en œuvre une enquête de terrain (modalités, durée, périmètre, types de travaux réalisés...) ? Quelles données nouvelles pourraient apporter une enquête de terrain par rapport aux informations déjà recueillies ? Quelle pourrait être la contribution de ces données à l'établissement de causes d'ATMS ? Quel pourrait être rôle de l'OCLAESP ou d'autres équipes d'investigations (par ex. la brigade nationale d'enquêtes vétérinaires et phytosanitaires relevant du ministère de l'Agriculture) dans la collecte d'informations utiles à l'interprétation des cas enregistrés ?*

**Question 7. Hypothèses explicatives.**

*Quelle est la plausibilité d'une contamination impliquant des polluants connus, notamment phytosanitaires ? Quelle est la plausibilité d'une contamination alimentaire ou de l'eau potable ? Est-il possible de hiérarchiser et selon quels critères les hypothèses en présence, susceptibles d'expliquer des cas d'ATMS en distinguant les plus plausibles des moins probables au regard des connaissances disponibles ?*

**Question 8. Informations à collecter sur les liens entre santé environnement.**

*Au-delà même des ATMS et plus globalement sur la surveillance des malformations, quelles seraient les informations à collecter en routine sur les liens entre environnement et santé ? Au-delà des seules ATMS, de quelles informations dispose-t-on sur l'évolution des différentes catégories de malformations congénitales en France ? Quelles données de recherche (cohortes en particulier) pourraient être utilisées ? Quels travaux de recherche peuvent être mobilisés ? Quels travaux de recherche devraient être mis en œuvre pour disposer d'informations contributives à une meilleure compréhension des liens entre l'environnement et la prévalence/incidence des ATMS, d'autres malformations ou d'autres pathologies ?*

## Annexe 5 : Réduction de membre

*Tableau 1 : Prévalence de la réduction de membre pour 10 000 naissances (vivantes, mort-nés, IMG) par registre et par année sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.*

	Registres					
	Antilles	Auvergne	Bretagne	Paris	Remera*	Réunion
2002		8,1 (4,0 - 14,5)		6,3 (3,7 - 10,1)		3,5 (1,1 - 8,1)
2003		6,5 (3,0 - 12,3)		6,9 (4,1 - 10,9)		6,9 (3,3 - 12,6)
2004		5,8 (2,5 - 11,4)		6,0 (3,4 - 9,7)		6,8 (3,2 - 12,5)
2005		5,7 (2,4 - 11,2)		4,1 (2,0 - 7,4)		4,7 (1,9 - 9,7)
2006		4,9 (1,9 - 10,1)		6,6 (3,9 - 10,5)		5,5 (2,4 - 10,9)
2007		8,6 (4,4 - 15,0)		6,8 (4,0 - 10,8)		3,3 (1,1 - 7,8)
2008		6,4 (2,9 - 12,3)		6,0 (3,4 - 9,8)		7,9 (4,1 - 13,9)
2009	9,3 (4,4 - 17,1)	9,3 (4,9 - 15,9)		5,2 (2,8 - 8,6)		6,9 (3,3 - 12,7)
2010	2,9 (0,6 - 8,5)	6,3 (2,9 - 12,0)		6,9 (4,2 - 10,8)		5,6 (2,4 - 11,1)
2011	2,0 (0,2 - 7,4)	7,3 (3,5 - 13,5)	8,9 (6,1 - 12,5)	5,7 (3,2 - 9,4)		7,0 (3,3 - 12,9)
2012	11,2 (5,6 - 20,1)	5,1 (2,0 - 10,5)	8,1 (5,5 - 11,6)	12,8 (8,8 - 17,9)		2,1 (0,4 - 6,1)
2013	8,5 (3,6 - 16,8)	6,6 (3,0 - 12,6)	5,3 (3,2 - 8,3)	8,2 (5,1 - 12,5)		12,7 (7,5 - 20,1)
2014	4,2 (1,1 - 10,7)	5,2 (2,1 - 10,7)	7,4 (4,8 - 10,8)	4,7 (2,4 - 8,2)		6,9 (3,3 - 12,8)
2015	11,3 (5,4 - 20,8)	3,8 (1,2 - 9,0)	8,0 (5,3 - 11,6)	6,3 (3,6 - 10,3)		9,7 (5,3 - 16,3)
2016	16,4 (9,0 - 27,6)	4,7 (1,7 - 10,2)	8,8 (5,9 - 12,6)	4,4 (2,2 - 7,8)		12,6 (7,4 - 19,9)
Période 2009-2016	8,0 (6,2-10,3)	6,1 (4,7 - 7,7)	7,7* (6,6 - 9,0)	6,8 (5,7 - 8,0)		7,9 (6,4 - 9,7)
Période 2002-2016		6,3 (5,3 - 7,5)		6,5 (5,7 - 7,3)		6,8 (5,7 - 8,0)

\*Informations non transmises par le REMERA.

\* Pour la Bretagne, cette prévalence est estimée pour la période 2011-2016.

\*Informations non transmises par le REMERA.

\* Pour la Bretagne, cette prévalence est estimée pour la période 2011-2016.

**Tableau 2 :** Nombre de naissances totales et de cas annuels de réduction de membre nés vivants, morts –nés ou après IMG enregistrés par chaque registre sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

Année	ANTILLES				AUVERGNE				BRETAGNE				PARIS				LA REUNION			
	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG
2002					13603	7	0	4					26825	9	1	7	14404	1	0	4
2003					13874	6	0	3					25992	6	1	11	14588	7	1	2
2004					13890	4	0	4					26868	6	0	10	14704	9	0	1
2005					14073	5	0	3					26715	5	0	6	14969	4	1	2
2006					14358	3	0	4					27083	6	0	12	14495	5	0	3
2007					13950	7	1	4					26339	7	1	10	15002	3	0	2
2008					13961	6	0	3					26563	10	0	6	15105	8	0	4
2009	10788	6	0	4	14002	6	0	7					27180	7	0	7	14543	7	0	3
2010	10384	1	0	2	14306	4	0	5					27400	9	0	10	14271	7	0	1
2011	9833	0	0	2	13679	5	0	5	37128	23	0	10	26378	8	1	6	14320	6	0	4
2012	9778	7	0	4	13826	5	0	2	36942	18	0	12	25869	21	0	12	14458	2	1	0
2013	9405	3	0	5	13571	4	1	4	35915	8	0	11	25672	12	1	8	14179	10	0	8
2014	9615	2	1	1	13563	4	0	3	35346	12	0	14	25680	7	0	5	14415	6	0	4
2015	8862	4	2	4	13064	2	0	3	33849	11	1	15	25316	9	2	5	14384	9	1	4
2016	8530	4	0	10	12775	3	1	2	33026	10	1	18	25191	7	1	3	14315	11	0	7

## Annexe 6 : Réduction de membre supérieur

**Tableau 1** : Prévalence des réductions de membre supérieur pour 10 000 naissances (vivantes, mort-nés, IMG) par registre et par année sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

	Registres					
	Antilles	Auvergne	Bretagne	Paris	Remera*	Réunion
2002		4,4 (1,6 - 9,6)		4,5 (2,3 - 7,8)		1,4 (0,1 - 5,1)
2003		5,0 (2,0 - 10,4)		5,4 (2,9 - 9,0)		4,8 (1,9 - 9,9)
2004		5,0 (2,0 - 10,4)		4,5 (2,3 - 7,8)		4,1 (1,5 - 8,9)
2005		5,0 (2,0 - 10,3)		3,7 (1,8 - 6,9)		1,3 (0,1 - 4,9)
2006		4,2 (1,5 - 9,1)		4,8 (2,6 - 8,2)		3,4 (1,1 - 8,1)
2007		7,2 (3,4 - 13,2)		5,7 (3,2 - 9,4)		3,3 (1,1 - 7,8)
2008		5,0 (2,0 - 10,4)		4,5 (2,3 - 7,9)		5,3 (2,3 - 10,5)
2009	7,4 (3,2 - 14,6)	7,1 (3,4 - 13,1)		3,7 (1,8 - 6,8)		2,1 (0,4 - 6,1)
2010	1,9 (0,2 - 7,0)	5,6 (2,4 - 11,0)		4,0 (2,0 - 7,2)		3,5 (1,1 - 8,2)
2011	2,0 (0,2 - 7,4)	5,1 (2,0 - 10,6)	6,5 (4,1 - 9,6)	4,2 (2,1 - 7,5)		3,5 (1,1 - 8,2)
2012	10,2 (4,9 - 18,8)	3,6 (1,1 - 8,5)	6,5 (4,2 - 9,7)	8,1 (5,0 - 12,4)		2,1 (0,4 - 6,1)
2013	6,4 (2,3 - 13,9)	6,6 (3,0 - 12,6)	4,7 (2,8 - 7,6)	4,7 (2,4 - 8,2)		10,6 (5,9 - 17,5)
2014	4,2 (1,1 - 10,7)	3,7 (1,2 - 8,6)	6,8 (4,3 - 10,1)	2,3 (0,8 - 5,1)		4,2 (1,5 - 9,1)
2015	5,6 (1,8 - 13,2)	3,8 (1,2 - 9,0)	6,2 (3,8 - 9,5)	4,3 (2,2 - 7,8)		7,6 (3,8 - 13,7)
2016	11,7 (5,6 - 21,6)	4,7 (1,7 - 10,2)	7,0 (4,4 - 10,5)	3,6 (1,6 - 6,8)		9,1 (4,8 - 15,5)
Période 2009-2016	6,1 (4,5 - 8,1)	5,1 (3,8 - 6,6)	6,3* (5,2 - 7,4)	4,4 (3,5 - 5,4)		5,3 (4,1 - 6,8)
Période 2002-2016		5,1 (4,2 - 6,2)		4,5 (3,9 - 5,2)		4,4 (3,6 - 5,4)

\*Informations non transmises par le REMERA.

\* Pour la Bretagne, cette prévalence est estimée pour la période 2011-2016.

**Tableau 2 :** Nombre de naissances totales et de cas annuels de réduction de membre supérieur (code Q71) nés vivants, morts –nés ou après IMG enregistrés par chaque registre sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

Année	ANTILLES				AUVERGNE				BRETAGNE				PARIS				LA REUNION			
	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG
2002					13603	3	0	3					26825	5	1	6	14404	0	0	2
2003					13874	5	0	2					25992	4	1	9	14588	5	1	1
2004					13890	4	0	3					26868	5	0	7	14704	6	0	0
2005					14073	4	0	3					26715	4	0	6	14969	1	1	0
2006					14358	2	0	4					27083	4	0	9	14495	4	0	1
2007					13950	6	1	3					26339	5	1	9	15002	3	0	2
2008					13961	5	0	2					26563	7	0	5	15105	5	0	3
2009	10788	4	0	4	14002	4	0	6					27180	7	0	3	14543	3	0	0
2010	10384	0	0	2	14306	4	0	4					27400	4	0	7	14271	5	0	0
2011	9833	0	0	2	13679	4	0	3	37128	18	0	6	26378	5	1	5	14320	2	0	3
2012	9778	6	0	4	13826	3	0	2	36942	14	0	10	25869	11	0	10	14458	2	1	0
2013	9405	2	0	4	13571	4	1	4	35915	7	0	10	25672	9	0	3	14179	8	0	7
2014	9615	2	1	1	13563	3	0	2	35346	10	0	14	25680	4	0	2	14415	4	0	2
2015	8862	2	2	1	13064	2	0	3	33849	9	1	11	25316	5	1	5	14384	6	1	4
2016	8530	4	0	6	12775	3	1	2	33026	7	1	15	25191	5	1	3	14315	9	0	4

## Annexe 7 : Réduction de membres inférieurs

**Tableau 1** : Prévalence des réductions de membres inférieurs (Q72) pour 10 000 naissances (vivantes, mort-nés, IMG) par registre et par année sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

	Registres					
	Antilles	Auvergne	Bretagne	Paris	Remera*	Réunion
2002		3,7 (1,2 - 8,6)		2,6 (1,0 - 5,4)		2,8 (0,7 - 7,1)
2003		2,9 (0,8 - 7,4)		2,3 (0,8 - 5,0)		2,7 (0,7 - 7,1)
2004		1,4 (0,1 - 5,3)		1,5 (0,4 - 3,8)		4,1 (1,5 - 8,9)
2005		2,8 (0,7 - 7,3)		0,4 (0,0 - 2,1)		3,3 (1,1 - 7,8)
2006		0,7 (0,0 - 3,9)		2,6 (1,0 - 5,3)		2,1 (0,4 - 6,1)
2007		1,4 (0,1 - 5,2)		1,5 (0,4 - 3,9)		0,0 0,0
2008		1,4 (0,1 - 5,2)		1,9 (0,6 - 4,4)		2,6 (0,7 - 6,8)
2009	3,7 (1,0 - 9,5)	2,1 (0,4 - 6,3)		2,2 (0,8 - 4,8)		4,8 (1,9 - 9,9)
2010	1,0 (0,0 - 5,5)	2,8 (0,7 - 7,2)		3,6 (1,7 - 6,7)		1,4 (0,1 - 5,1)
2011	0,0 0,0	2,9 (0,8 - 7,5)	3,5 (1,9 - 6,0)	3,0 (1,3 - 6,0)		3,5 (1,1 - 8,2)
2012	3,1 (0,6 - 9,0)	2,9 (0,8 - 7,4)	2,2 (0,9 - 4,3)	6,6 (3,8 - 10,5)		0,0 0,0
2013	5,3 (1,7 - 12,4)	0,0 0,0	1,1 (0,3 - 2,9)	3,1 (1,3 - 6,1)		2,8 (0,7 - 7,3)
2014	0,0 0,0	1,5 (0,1 - 5,4)	2,3 (1,0 - 4,5)	2,3 (0,8 - 5,1)		4,2 (1,5 - 9,1)
2015	7,9 (3,1 - 16,3)	0,0 0,0	2,1 (0,8 - 4,3)	2,0 (0,6 - 4,6)		2,1 (0,4 - 6,1)
2016	5,9 (1,9 - 13,7)	0,0 0,0	2,4 (1,0 - 4,8)	0,8 (0,1 - 2,9)		7,0 (3,3 - 12,9)
Période 2009-2016	3,2 (2,1 - 4,8)	1,6 (0,9 - 2,5)	2,3 (1,7 - 3,0)*	3,0 (2,3 - 3,8)		3,2 (2,3-4,4)
Période 2002-2016		1,8 (1,3 - 2,5)		2,4 (2,0 - 3,0)		2,9 (2,2-3,7)

\*Informations non transmises par le REMERA.

\* Pour la Bretagne, cette prévalence est estimée pour la période 2011-2016.

**Tableau 2 :** Nombre de naissances totales et de cas annuels de réduction de membres inférieurs (code Q72) nés vivants, morts –nés ou après IMG enregistrés par chaque registre sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

Année	ANTILLES				AUVERGNE				BRETAGNE				PARIS				LA REUNION			
	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG
2002					13603	4	0	1					26825	4	0	3	14404	1	0	3
2003					13874	2	0	2					25992	4	0	2	14588	2	0	2
2004					13890	1	0	1					26868	1	0	3	14704	5	0	1
2005					14073	2	0	2					26715	1	0	0	14969	3	0	2
2006					14358	1	0	0					27083	3	0	4	14495	1	0	2
2007					13950	1	0	1					26339	2	0	2	15002	0	0	0
2008					13961	1	0	1					26563	3	0	2	15105	3	0	1
2009	10788	2	0	2	14002	2	0	1					27180	0	0	6	14543	4	0	3
2010	10384	1	0	0	14306	1	0	3					27400	6	0	4	14271	1	0	1
2011	9833	0	0	0	13679	2	0	2	37128	7	0	6	26378	3	1	4	14320	4	0	1
2012	9778	2	0	1	13826	2	0	2	36942	5	0	3	25869	14	0	3	14458	0	0	0
2013	9405	2	0	3	13571	0	0	0	35915	2	0	2	25672	3	0	5	14179	3	0	1
2014	9615	0	0	0	13563	1	0	1	35346	5	0	3	25680	3	0	3	14415	4	0	2
2015	8862	2	2	3	13064	0	0	0	33849	2	0	5	25316	4	1	0	14384	3	0	0
2016	8530	1	0	4	12775	0	0	0	33026	3	0	5	25191	2	0	0	14315	5	0	5

## Annexe 8 : Réduction des membres sans anomalies génétiques connues

**Tableau 1** : Prévalence des réductions de membre sans anomalies génétiques connues pour 10 000 naissances (vivantes, mort-nés, IMG) par registre et par année sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

	Registres					
	Antilles	Auvergne	Bretagne	Paris	Remera*	Réunion
2002		5,9 (2,5 - 11,6)		6,0 (3,4 - 9,7)		3,5 (1,1 - 8,1)
2003		5,0 (2,0 - 10,4)		6,2 (3,5 - 10,0)		6,2 (2,8 - 11,7)
2004		4,3 (1,6 - 9,4)		4,8 (2,6 - 8,3)		6,8 (3,2 - 12,5)
2005		5,0 (2,0 - 10,3)		3,7 (1,8 - 6,9)		4,0 (1,5 - 8,7)
2006		2,8 (0,7 - 7,2)		6,3 (3,7 - 10,1)		5,5 (2,4 - 10,9)
2007		6,5 (2,9 - 12,3)		6,1 (3,5 - 9,9)		3,3 (1,1 - 7,8)
2008		5,7 (2,5 - 11,3)		6,0 (3,4 - 9,8)		6,6 (3,2 - 12,2)
2009	6,5 (2,6 - 13,4)	6,4 (2,9 - 12,2)		4,8 (2,5 - 8,2)		6,2 (2,8 - 11,8)
2010	1,0 (0,0 - 5,5)	4,9 (1,9 - 10,1)		6,2 (3,6 - 9,9)		4,2 (1,5 - 9,2)
2011	1,0 (0,0 - 5,8)	5,8 (2,5 - 11,5)	8,3 (5,7 - 11,9)	5,3 (2,9 - 8,9)		7,0 (3,3 - 12,9)
2012	10,2 (4,9 - 18,8)	4,3 (1,6 - 9,5)	6,2 (3,9 - 9,3)	12,0 (8,1 - 17)		1,4 (0,1 - 5,0)
2013	7,4 (3,0 - 15,4)	4,4 (1,6 - 9,6)	3,9 (2,1 - 6,5)	6,2 (3,6 - 10,1)		9,2 (4,9 - 15,7)
2014	3,1 (0,6 - 9,2)	3,7 (1,2 - 8,6)	4,2 (2,4 - 7,0)	3,5 (1,6 - 6,7)		4,2 (1,5 - 9,1)
2015	6,8 (2,5 - 14,8)	3,8 (1,2 - 9,0)	5,9 (3,6 - 9,1)	5,1 (2,7 - 8,8)		7,6 (3,8 - 13,7)
2016	14,1 (7,3 - 24,6)	1,6 (0,2 - 5,7)	6,1 (3,7 - 9,4)	3,6 (1,6 - 6,8)		10,5 (5,9 - 17,3)
Période 2009-2016	6,1 (4,5 - 8,1)	4,4 (3,3 - 5,8)	5,8* (4,8 - 6,9)	5,8 (4,9 - 7,0)		6,3 (4,9 - 7,9)
Période 2002-2016		4,7 (3,8 - 5,7)		5,7 (5,0 - 6,5)		5,7 (4,8 - 6,8)

\*Informations non transmises par le REMERA.

\* Pour la Bretagne, cette prévalence est estimée pour la période 2011-2016.

**Tableau 2 :** Nombre de naissances totales et de cas annuels de réduction de membre (Q71, Q72, Q73) sans anomalies génétiques connues, nés vivants, morts –nés ou après IMG enregistrés par chaque registre sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

Année	ANTILLES				AUVERGNE				BRETAGNE				PARIS				LA REUNION			
	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG
2002					13603	6	0	2					26825	9	1	6	14404	1	0	4
2003					13874	4	0	3					25992	6	1	9	14588	7	0	2
2004					13890	4	0	2					26868	6	0	7	14704	9	0	1
2005					14073	4	0	3					26715	5	0	5	14969	4	1	1
2006					14358	2	0	2					27083	6	0	11	14495	5	0	3
2007					13950	6	0	3					26339	7	1	8	15002	3	0	2
2008					13961	6	0	2					26563	10	0	6	15105	8	0	2
2009	10788	4	0	3	14002	5	0	4					27180	7	0	6	14543	7	0	2
2010	10384	0	0	1	14306	4	0	3					27400	9	0	8	14271	5	0	1
2011	9833	0	0	1	13679	3	0	5	37128	23	0	8	26378	8	1	5	14320	6	0	4
2012	9778	7	0	3	13826	5	0	1	36942	17	0	6	25869	21	0	10	14458	1	1	0
2013	9405	3	0	4	13571	2	1	3	35915	8	0	6	25672	11	1	4	14179	9	0	4
2014	9615	2	0	1	13563	3	0	2	35346	9	0	6	25680	6	0	3	14415	5	0	1
2015	8862	3	1	2	13064	2	0	3	33849	10	1	9	25316	9	2	2	14384	8	1	2
2016	8530	4	0	8	12775	1	1	0	33026	10	0	10	25191	7	1	1	14315	10	0	5

## Annexe 9 : Agénésies transverses des membres

**Tableau 1:** Prévalence des agénésies transverses des membres pour 10 000 naissances (vivantes, mort-nés, IMG) par registre et par année sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

	Registres					
	Antilles	Auvergne	Bretagne	Paris	Remera*	Réunion
2002		2,2 (0,4 - 6,5)		5,6 (3,1 - 9,2)		1,4 (0,1 - 5,1)
2003		4,3 (1,6 - 9,4)		3,1 (1,3 - 6,1)		2,7 (0,7 - 7,1)
2004		2,2 (0,4 - 6,4)		2,6 (1,0 - 5,4)		2,7 (0,7 - 7,0)
2005		2,1 (0,4 - 6,3)		1,9 (0,6 - 4,4)		1,3 (0,1 - 4,9)
2006		0,7 (0,0 - 3,9)		4,8 (2,6 - 8,2)		3,4 (1,1 - 8,1)
2007		5,0 (2,0 - 10,4)		4,2 (2,1 - 7,5)		2,7 (0,7 - 6,9)
2008		1,4 (0,1 - 5,2)		2,6 (1,0 - 5,4)		4,6 (1,8 - 9,6)
2009	4,6 (1,5 - 10,9)	4,3 (1,6 - 9,3)		3,3 (1,5 - 6,3)		4,1 (1,5 - 9,0)
2010	1,0 (0,0 - 5,5)	2,8 (0,7 - 7,2)		3,6 (1,7 - 6,7)		2,8 (0,7 - 7,2)
2011	1,0 (0,0 - 5,8)	2,9 (0,8 - 7,5)	4,6 (2,7 - 7,3)	1,9 (0,6 - 4,4)		2,8 (0,7 - 7,2)
2012	6,1 (2,2 - 13,4)	2,9 (0,8 - 7,4)	3,5 (1,9 - 6,0)	6,6 (3,8 - 10,5)		1,4 (0,1 - 5,0)
2013	2,1 (0,2 - 7,8)	5,2 (2,1 - 10,6)	2,2 (1,0 - 4,4)	2,3 (0,8 - 5,1)		6,3 (2,9 - 12,1)
2014	3,1 (0,6 - 9,2)	2,9 (0,8 - 7,6)	2,8 (1,4 - 5,2)	2,7 (1,1 - 5,6)		4,9 (1,9 - 10,0)
2015	3,4 (0,6 - 10,0)	1,5 (0,1 - 5,6)	3,5 (1,8 - 6,2)	2,8 (1,1 - 5,7)		4,9 (1,9 - 10,0)
2016	9,4 (4,0 - 18,5)	3,1 (0,8 - 8,1)	3,9 (2,1 - 6,7)	2,0 (0,6 - 4,6)		9,1 (4,8 - 15,5)
Période 2009-2016	3,8 (2,5 - 5,4)	3,2 (2,2 - 4,5)	3,4* (2,7-4,3)	3,2 (2,4 - 4,0)		4,5 (3,4 - 5,9)
Période 2002-2016		2,9 (2,2 - 3,7)		3,3 (2,8 - 4,0)		3,7 (2,9 - 4,6)

\*Informations non transmises par le REMERA.

\* Pour la Bretagne, cette prévalence est estimée pour la période 2011-2016.

**Tableau 2 :** Nombre de naissances totales et de cas annuels d'agénésie transverse des membres nés vivants, morts –nés ou après IMG enregistrés par chaque registre sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

Année	ANTILLES				AUVERGNE				BRETAGNE				PARIS				LA REUNION			
	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG
2002					13603	3	0	0					26825	8	1	6	14404	1	0	1
2003					13874	4	0	2					25992	3	1	4	14588	4	0	0
2004					13890	2	0	1					26868	6	0	1	14704	4	0	0
2005					14073	1	0	2					26715	3	0	2	14969	1	0	1
2006					14358	1	0	0					27083	6	0	7	14495	4	0	1
2007					13950	4	0	3					26339	5	1	5	15002	2	0	2
2008					13961	1	0	1					26563	4	0	3	15105	6	0	1
2009	10788	4	0	1	14002	3	0	3					27180	5	0	4	14543	3	0	3
2010	10384	0	0	1	14306	3	0	1					27400	5	0	5	14271	4	0	0
2011	9833	0	0	1	13679	3	0	1	37128	15	0	2	26378	2	1	2	14320	3	0	1
2012	9778	4	0	2	13826	3	0	1	36942	10	0	3	25869	12	0	5	14458	1	1	0
2013	9405	0	0	2	13571	4	1	2	35915	6	0	2	25672	5	0	1	14179	6	0	3
2014	9615	2	0	1	13563	1	0	3	35346	5	0	5	25680	4	0	3	14415	6	0	1
2015	8862	1	0	2	13064	0	0	2	33849	8	1	3	25316	6	0	1	14384	5	1	1
2016	8530	2	0	6	12775	2	1	1	33026	5	1	7	25191	5	0	0	14315	8	0	5

## Annexe 10 : Agénésies transverses des membres isolées

**Tableau 1** : Prévalence des agénésies transverses des membres isolées pour 10 000 naissances (vivantes, mort-nés, IMG) par registre et par année sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

	Registres									
	Antilles		Auvergne		Bretagne		Paris	Remera*	Réunion	
2002			2,2	(0,4 - 6,5)			3,0	(1,3 - 5,9)	0,7	(0,0 - 3,9)
2003			0,7	(0,0 - 4,1)			1,5	(0,4 - 4,0)	1,4	(0,1 - 5,0)
2004			0,7	(0,0 - 4,1)			1,1	(0,2 - 3,3)	0,7	(0,0 - 3,9)
2005			1,4	(0,1 - 5,2)			1,1	(0,2 - 3,3)	0,7	(0,0 - 3,8)
2006			0,7	(0,0 - 3,9)			2,6	(1,0 - 5,3)	3,4	(1,1 - 8,1)
2007			1,4	(0,1 - 5,2)			1,9	(0,6 - 4,4)	1,3	(0,1 - 4,9)
2008			0,7	(0,0 - 4,1)			1,1	(0,2 - 3,3)	2,0	(0,4 - 5,8)
2009	1,9	(0,2 - 6,8)	2,1	(0,4 - 6,3)			0,7	(0,1 - 2,7)	1,4	(0,1 - 5,0)
2010	0,0	0,0	1,4	(0,1 - 5,1)			0,7	(0,1 - 2,7)	1,4	(0,1 - 5,1)
2011	0,0	0,0	0,0	0,0	3,5	(1,9 - 6,0)	0,0	0,0	0,7	(0,0 - 4,0)
2012	3,1	(0,6 - 9,0)	0,7	(0,0 - 4,1)	2,4	(1,1 - 4,6)	3,1	(1,3 - 6,1)	0,7	(0,0 - 3,9)
2013	1,1	(0,1 - 6,0)	1,5	(0,1 - 5,4)	0,6	(0,1 - 2)	0,4	(0,0 - 2,2)	3,5	(1,1 - 8,3)
2014	2,1	(0,2 - 7,6)	0,7	(0,0 - 4,2)	1,1	(0,3 - 2,9)	0,8	(0,1 - 2,8)	0,7	(0,0 - 3,9)
2015	0,0	0,0	0,8	(0,0 - 4,3)	2,1	(0,8 - 4,3)	1,2	(0,2 - 3,5)	0,7	(0,0 - 3,9)
2016	4,7	(1,2 - 12,1)	0,8	(0 - 4,4)	1,8	(0,7 - 4,0)	0,8	(0,1 - 2,9)	2,1	(0,4 - 6,2)
Période 2009-2016	1,6	(0,8 - 2,7)	1,0	(0,5 - 1,8)	1,9*	(1,4 - 2,6)	1,0	(0,6 - 1,5)	1,4	(0,8 - 2,3)
Période 2002-2016			1,1	(0,7 - 1,6)			1,3	(1,0 - 1,8)	1,4	(1,0 - 2,0)

\*Informations non transmises par le REMERA.

\* Pour la Bretagne, cette prévalence est estimée pour la période 2011-2016.

**Tableau 2 :** Nombre de naissances totales et de cas annuels d'agénésies transverses des membres isolées nés vivants, morts –nés ou après IMG enregistrés par chaque registre sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

Année	ANTILLES				AUVERGNE				BRETAGNE				PARIS				LA REUNION			
	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG
2002					13603	3	0	0					26825	7	0	1	14404	1	0	0
2003					13874	1	0	0					25992	2	1	1	14588	2	0	0
2004					13890	1	0	0					26868	3	0	0	14704	1	0	0
2005					14073	1	0	1					26715	1	0	2	14969	1	0	0
2006					14358	1	0	0					27083	4	0	3	14495	4	0	1
2007					13950	2	0	0					26339	3	0	2	15002	2	0	0
2008					13961	1	0	0					26563	2	0	1	15105	3	0	0
2009	10788	2	0	0	14002	3	0	0					27180	2	0	0	14543	2	0	0
2010	10384	0	0	0	14306	2	0	0					27400	2	0	0	14271	2	0	0
2011	9833	0	0	0	13679	0	0	0	37128	13	0	0	26378	0	0	0	14320	1	0	0
2012	9778	3	0	0	13826	1	0	0	36942	8	0	1	25869	5	0	3	14458	1	0	0
2013	9405	0	0	1	13571	1	0	1	35915	2	0	0	25672	1	0	0	14179	5	0	0
2014	9615	2	0	0	13563	0	0	1	35346	3	0	1	25680	2	0	0	14415	1	0	0
2015	8862	0	0	0	13064	0	0	1	33849	7	0	0	25316	3	0	0	14384	1	0	0
2016	8530	2	0	2	12775	1	0	0	33026	4	0	2	25191	2	0	0	14315	2	0	1

## Annexe 11 : Agénésie transverse du membre supérieur

**Tableau 1** : Prévalence de l'agénésie transverse du membre supérieur pour 10 000 naissances (vivantes, mort-nés, IMG) par registre et par année sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

Année	Registres					
	Antilles	Auvergne	Bretagne	Paris	Remera*	Réunion
2002		1,5 (0,1 - 5,4)		4,1 (2,0 - 7,3)		0,7 (0,0 - 3,9)
2003		4,3 (1,6 - 9,4)		2,3 (0,8 - 5,0)		2,1 (0,4 - 6,0)
2004		2,2 (0,4 - 6,4)		2,2 (0,8 - 4,9)		2,0 (0,4 - 6,0)
2005		2,1 (0,4 - 6,3)		1,5 (0,4 - 3,9)		0,7 (0,0 - 3,8)
2006		1,4 (0,1 - 5,1)		3,3 (1,5 - 6,3)		3,4 (1,1 - 8,1)
2007		3,6 (1,1 - 8,4)		3,4 (1,6 - 6,5)		2,7 (0,7 - 6,9)
2008		0,7 (0,0 - 4,1)		1,5 (0,4 - 3,9)		3,3 (1,1 - 7,7)
2009	2,8 (0,5 - 8,2)	3,6 (1,1 - 8,4)		2,6 (1,0 - 5,3)		1,4 (0,1 - 5,0)
2010	1,0 (0,0 - 5,5)	3,5 (1,1 - 8,2)		1,8 (0,6 - 4,3)		2,8 (0,7 - 7,2)
2011	1,0 (0,0 - 5,8)	2,9 (0,8 - 7,5)	3,2 (1,7 - 5,6)	1,5 (0,4 - 3,9)		2,1 (0,4 - 6,2)
2012	6,1 (2,2 - 13,4)	1,4 (0,1 - 5,3)	2,4 (1,1 - 4,6)	4,3 (2,1 - 7,6)		1,4 (0,1 - 5,0)
2013	1,1 (0,0 - 6,0)	5,2 (2,1 - 10,6)	1,9 (0,8 - 4)	2,3 (0,8 - 5,1)		5,6 (2,4 - 11,1)
2014	3,1 (0,6 - 9,2)	2,2 (0,4 - 6,5)	2,8 (1,4 - 5,2)	1,6 (0,4 - 4)		3,5 (1,1 - 8,1)
2015	1,1 (0,0 - 6,4)	1,5 (0,1 - 5,6)	2,7 (1,2 - 5,1)	2,0 (0,6 - 4,6)		3,5 (1,1 - 8,1)
2016	5,9 (1,9 - 13,7)	3,1 (0,8 - 8,1)	2,7 (1,2 - 5,2)	1,6 (0,4 - 4,1)		6,3 (2,9 - 11,9)
2009-2016	2,7 (1,7 - 4,2)	2,9 (2,0 - 4,2)	2,6 (2,0 - 3,4)*	2,2 (1,6 - 2,9)		3,3 (2,3 - 4,5)
Période 2002-2016		2,6 (2,0 - 3,4)		2,4 (1,9 - 2,9)		2,8 (2,1 - 3,5)

\*Informations non transmises par le REMERA.

\* Pour la Bretagne, cette prévalence est estimée pour la période 2011-2016.

**Tableau 2 :** Nombre de naissances totales et de cas annuels d'enfants porteur d'une agénésie transverse du membre supérieur nés vivants, morts –nés ou après IMG enregistrés par chaque registre sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

Année	ANTILLES				AUVERGNE				BRETAGNE				PARIS				REUNION			
	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG
2002					13603	2	0	0		0	0	0	26825	5	1	5	14404	0	0	1
2003					13874	4	0	2		0	0	0	25992	3	1	2	14588	3	0	0
2004					13890	2	0	1		0	0	0	26868	5	0	1	14704	3	0	0
2005					14073	1	0	2		0	0	0	26715	2	0	2	14969	1	0	0
2006					14358	1	0	1		0	0	0	27083	4	0	5	14495	4	0	1
2007					13950	3	0	2		0	0	0	26339	4	1	4	15002	2	0	2
2008					13961	1	0	0		0	0	0	26563	2	0	2	15105	5	0	0
2009	10788	2	0	1	14002	3	0	2		0	0	0	27180	5	0	2	14543	2	0	0
2010	10384	0	0	1	14306	3	0	2		0	0	0	27400	2	0	3	14271	4	0	0
2011	9833	0	0	1	13679	1	0	3	37128	12	0	0	26378	2	1	1	14320	2	0	1
2012	9778	4	0	2	13826	1	0	1	36942	7	0	2	25869	8	0	3	14458	1	1	0
2013	9405	0	0	1	13571	4	1	2	35915	6	0	1	25672	5	0	1	14179	6	0	2
2014	9615	2	0	1	13563	1	0	2	35346	5	0	5	25680	3	0	1	14415	4	0	1
2015	8862	0	0	1	13064	0	0	2	33849	7	1	1	25316	4	0	1	14384	3	1	1
2016	8530	2	0	3	12775	2	1	1	33026	3	1	5	25191	4	0	0	14315	6	0	3

## Annexe 12 : Agénésie transverse du membre supérieur isolée

**Tableau 1** : Prévalence de l'agénésie transverse du membre supérieur isolée pour 10 000 naissances (vivantes, MN, IMG) par registre et par année sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

Année	Registres					
	Antilles	Auvergne	Bretagne	Paris	Remera*	Réunion
2002		1,5 (0,1 - 5,4)		2,2 (0,8 - 4,9)		0
2003		0,7 (0,0 - 4,1)		1,2 (0,2 - 3,4)		0,7 (0 - 3,9)
2004		0,7 (0,0 - 4,1)		1,1 (0,2 - 3,3)		0
2005		1,4 (0,1 - 5,2)		0,7 (0,1 - 2,7)		0,7 (0,0 - 3,8)
2006		0,7 (0,0 - 3,9)		1,8 (0,6 - 4,3)		3,4 (1,1 - 8,1)
2007		0,7 (0,0 - 4,1)		1,5 (0,4 - 3,9)		1,3 (0,1 - 4,9)
2008		0,7 (0,0 - 4,1)		0,8 (0,1 - 2,7)		2 (0,4 - 5,8)
2009	1,9 (0,2 - 6,8)	1,4 (0,1 - 5,2)		0,7 (0,1 - 2,7)		0,7 (0,0 - 3,9)
2010	0	1,4 (0,1 - 5,1)		0,4 (0,0 - 2,1)		0,7 (0,0 - 4,0)
2011	0	0	2,7 (1,3 - 5,0)	0		0,7 (0,0 - 4,0)
2012	3,1 (0,6 - 9,0)	0	1,9 (0,8 - 3,9)	2,3 (0,8 - 5,1)		0,7 (0,0 - 3,9)
2013	1,1 (0,0 - 6,0)	1,5 (0,1 - 5,4)	0,6 (0,1 - 2,0)	0,4 (0,0 - 2,2)		2,8 (0,7 - 7,3)
2014	2,1 (0,2 - 7,6)	0,7 (0,0 - 4,2)	0,8 (0,2 - 2,5)	0,4 (0,0 - 2,2)		0,7 (0,0 - 3,9)
2015	0	0,8 (0,0 - 4,3)	1,8 (0,6 - 3,9)	0,8 (0,1 - 2,9)		0,7 (0,0 - 3,9)
2016	4,7 (1,2 - 12,1)	0,8 (0,0 - 4,4)	1,2 (0,3 - 3,1)	0,8 (0,1 - 2,9)		0,7 (0,0 - 4,0)
Période 2009-2016	1,6 (0,8 - 2,7)	0,8 (0,4 - 1,6)	1,5 (1,0 - 2,1)**	0,7 (0,4 - 1,2)		1,0 (0,5 - 1,7)
Période 2002-2016		0,9 (0,5 - 1,4)		1,0 (0,7 - 1,4)		1,1 (0,7 - 1,6)

\* Pour le REMERA, les données demandées n'ont pas été transmises.

\*\* Pour la Bretagne, cette prévalence est estimée pour la période 2011-2016.

**Tableau 2 :** Nombre de naissances totales et de cas annuels d'agénésie transverse du membre supérieur isolée nés vivants, morts –nés ou après IMG enregistrés par chaque registre sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

Année	ANTILLES				AUVERGNE				BRETAGNE				PARIS				LA REUNION			
	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts-nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts-nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts-nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts-nés	IMG
2002					13603	2	0	0					26825	5	0	1	14404	0	0	0
2003					13874	1	0	0					25992	2	1	0	14588	1	0	0
2004					13890	1	0	0					26868	3	0	0	14704	0	0	0
2005					14073	1	0	1					26715	0	0	2	14969	1	0	0
2006					14358	1	0	0					27083	2	0	3	14495	4	0	1
2007					13950	1	0	0					26339	2	0	2	15002	2	0	0
2008					13961	1	0	0					26563	1	0	1	15105	3	0	0
2009	10788	2	0	0	14002	2	0	0					27180	2	0	0	14543	1	0	0
2010	10384	0	0	0	14306	2	0	0					27400	1	0	0	14271	1	0	0
2011	9833	0	0	0	13679	0	0	0	37128	10	0	0	26378	0	0	0	14320	1	0	0
2012	9778	3	0	0	13826	0	0	0	36942	6	0	1	25869	4	0	2	14458	1	0	0
2013	9405	0	0	1	13571	1	0	1	35915	2	0	0	25672	1	0	0	14179	4	0	0
2014	9615	2	0	0	13563	0	0	1	35346	2	0	1	25680	1	0	0	14415	1	0	0
2015	8862	0	0	0	13064	0	0	1	33849	6	0	0	25316	2	0	0	14384	1	0	0
2016	8530	2	0	2	12775	1	0	0	33026	3	0	1	25191	2	0	0	14315	1	0	0

## Annexe 13 : Agénésies transverses des membres inférieurs

**Tableau 1** : Prévalence des agénésies transverses des membres inférieurs pour 10 000 naissances (vivantes, mort-nés, IMG) par registre et par année sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

	Registres											
	Antilles		Auvergne		Bretagne		Paris		Remera*		Réunion	
2002			0,7	(0,0 - 4,2)			2,2	(0,8 - 4,9)			0,7	(0,0 - 3,9)
2003			0,7	(0,0 - 4,1)			1,2	(0,2 - 3,4)			0,7	(0,0 - 3,9)
2004			0,0	0,0			0,4	(0,0 - 2,1)			1,4	(0,1 - 5,0)
2005			0,7	(0,0 - 4,0)			0,4	(0,0 - 2,1)			0,7	(0,0 - 3,8)
2006			0,0	0,0			1,8	(0,6 - 4,3)			0,0	0,0
2007			1,4	(0,1 - 5,2)			1,1	(0,2 - 3,3)			0,0	0,0
2008			0,7	(0,0 - 4,1)			1,1	(0,2 - 3,3)			1,3	(0,1 - 4,8)
2009	2,8	(0,5 - 8,2)	0,7	(0,0 - 4,0)			1,1	(0,2 - 3,2)			2,8	(0,7 - 7,1)
2010	0,0	0,0	0,7	(0,0 - 4,0)			2,2	(0,8 - 4,8)			0,0	0,0
2011	0,0	0,0	0,0	0,0	1,3	(0,4 - 3,2)	1,1	(0,2 - 3,3)			0,7	(0,0 - 4)
2012	0,0	0,0	2,2	(0,4 - 6,4)	1,4	(0,4 - 3,2)	3,1	(1,3 - 6,1)			0,0	0,0
2013	2,1	(0,2 - 7,8)	0,0	0,0	0,8	(0,2 - 2,5)	0,4	(0,0 - 2,2)			1,4	(0,1 - 5,1)
2014	0,0	0,0	0,7	(0,0 - 4,2)	1,4	(0,4 - 3,3)	1,2	(0,2 - 3,4)			2,8	(0,7 - 7,1)
2015	2,3	(0,2 - 8,2)	0,0	0,0	0,9	(0,2 - 2,6)	0,8	(0,1 - 2,9)			1,4	(0,1 - 5,1)
2016	3,5	(0,7 - 10,3)	0,0	0,0	1,8	(0,7 - 4,0)	0,4	(0,0 - 2,2)			5,6	(2,4 - 11,0)
Période 2009-2016	1,3	(0,6 - 2,4)	0,6	(0,2 - 1,2)	1,3	(0,8 - 1,9)	1,3	(0,9 - 1,9)			1,8	(1,1 - 2,8)
Période 2002-2016			0,6	(0,3 - 1,0)			1,2	(0,9 - 1,6)			1,3	(0,9 - 1,9)

\*Informations non transmises par le REMERA.

\* Pour la Bretagne, cette prévalence est estimée pour la période 2011-2016.

**Tableau 2 :** Nombre de naissances totales et de cas annuels des agénésies transverses de membres inférieurs nés vivants, morts –nés ou après IMG enregistrés par chaque registre sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

Année	ANTILLES				AUVERGNE				BRETAGNE				PARIS				LA REUNION			
	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG
2002					13603	1	0	0					26825	3	0	3	14404	1	0	0
2003					13874	1	0	0					25992	1	0	2	14588	1	0	0
2004					13890	0	0	0					26868	1	0	0	14704	2	0	0
2005					14073	0	0	1					26715	1	0	0	14969	0	0	1
2006					14358	0	0	0					27083	3	0	2	14495	0	0	0
2007					13950	1	0	1					26339	1	0	2	15002	0	0	0
2008					13961	1	0	0					26563	2	0	1	15105	1	0	1
2009	10788	2	0	1	14002	1	0	0					27180	0	0	3	14543	1	0	3
2010	10384	0	0	0	14306	1	0	0					27400	3	0	3	14271	0	0	0
2011	9833	0	0	0	13679	0	0	0	37128	3	0	2	26378	0	1	2	14320	1	0	0
2012	9778	0	0	0	13826	2	0	1	36942	3	0	2	25869	6	0	2	14458	0	0	0
2013	9405	0	0	2	13571	0	0	0	35915	1	0	2	25672	1	0	0	14179	1	0	1
2014	9615	0	0	0	13563	0	0	1	35346	3	0	2	25680	1	0	2	14415	4	0	0
2015	8862	1	0	1	13064	0	0	0	33849	1	0	2	25316	2	0	0	14384	2	0	0
2016	8530	0	0	3	12775	0	0	0	33026	2	0	4	25191	1	0	0	14315	4	0	4

## Annexe 14 : Agénésies transverses des membres inférieurs isolées

**Tableau 1** : Prévalence des agénésies transverses des membres inférieurs isolées pour 10 000 naissances (vivantes, mort-nés, IMG) par registre et par année sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

	Registres					
	Antilles	Auvergne	Bretagne	Paris	Remera*	Réunion
2002		0,7 (0,0 - 4,2)		0,7 (0,1 - 2,7)		0,7 (0,0 - 3,9)
2003		0,0 0		0,4 (0,0 - 2,2)		0,7 (0,0 - 3,9)
2004		0,0 0		0,0 0		0,7 (0,0 - 3,9)
2005		0,0 0		0,4 (0,0 - 2,1)		0,0 0
2006		0,0 0		0,4 (0,0 - 2,1)		0,0 0
2007		0,7 (0,0 - 4,1)		0,4 (0,0 - 2,2)		0,0 0
2008		0,0 0		0,4 (0,0 - 2,1)		0,0 0
2009	0,0 0	0,7 0-4		0,0 0		0,7 (0,0- 3,9)
2010	0,0 0	0,0 0		0,4 (0,0 - 2,1)		0,0 0
2011	0,0 0	0,0 0	0,8 (0,2 - 2,4)	0,0 0		0,0 0
2012	0,0 0	0,7 (0,0 - 4,1)	0,5 (0,1 - 2,0)	0,4 (0,0 - 2,2)		0,0 0
2013	1,1 (0,0- 6,0)	0,0 0	0,0 0	0,0 0		0,0 0
2014	0,0 0	0,0 0	0,3 (0,0 - 1,6)	0,4 (0,0 - 2,2)		0,0 0
2015	0,0 0	0,0 0	0,3 (0,0 - 1,7)	0,4 (0,0 - 2,2)		0,0 0
2016	1,2 (0,0 - 6,6)	0,0 0	0,6 (0,1 - 2,2)	0,0 0		0,7 (0,0 - 4,0)
Période 2009-2016	0,3 (0,0 - 0,9)	0,2 (0,0 - 0,7)	0,4 (0,2 - 0,8)	0,2 (0,1 - 0,5)		0,2 (0,0 - 0,6)
Période 2002-2016		0,2 (0,1 - 0,5)		0,3 (0,1 - 0,5)		0,2 (0,1 - 0,5)

\*Informations non transmises par le REMERA.

\* Pour la Bretagne, cette prévalence est estimée pour la période 2011-2016.

**Tableau 2 :** Nombre de naissances totales et de cas annuels d'agénésies transverses des membres inférieurs isolées nés vivants, morts –nés ou après IMG enregistrés par chaque registre sur la période de disponibilité des données, pour 5 registres français de surveillances des anomalies congénitales. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019.

Année	ANTILLES				AUVERGNE				BRETAGNE				PARIS				LA REUNION			
	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG	Naiss. totales	Nés vivants	Morts nés	IMG
2002					13603	1	0	0					26825	2	0	0	14404	1	0	0
2003					13874	0	0	0					25992	0	0	1	14588	1	0	0
2004					13890	0	0	0					26868	0	0	0	14704	1	0	0
2005					14073	0	0	0					26715	1	0	0	14969	0	0	0
2006					14358	0	0	0					27083	1	0	0	14495	0	0	0
2007					13950	1	0	0					26339	1	0	0	15002	0	0	0
2008					13961	0	0	0					26563	1	0	0	15105	0	0	0
2009	10788	0	0	0	14002	1	0	0					27180	0	0	0	14543	1	0	0
2010	10384	0	0	0	14306	0	0	0					27400	1	0	0	14271	0	0	0
2011	9833	0	0	0	13679	0	0	0	37128	3	0	0	26378	0	0	0	14320	0	0	0
2012	9778	0	0	0	13826	1	0	0	36942	2	0	0	25869	0	0	1	14458	0	0	0
2013	9405	0	0	1	13571	0	0	0	35915	0	0	0	25672	0	0	0	14179	0	0	0
2014	9615	0	0	0	13563	0	0	0	35346	1	0	0	25680	1	0	0	14415	0	0	0
2015	8862	0	0	0	13064	0	0	0	33849	1	0	0	25316	1	0	0	14384	0	0	0
2016	8530	0	0	1	12775	0	0	0	33026	1	0	1	25191	0	0	0	14315	0	0	1

**Annexe 15 : Résultats SaTScan pour le Morbihan**

---

SaTScan v9.6

---

Program run on: Thu Jun 20 16:15:30 2019

Retrospective Space-Time analysis  
scanning for clusters with high rates  
using the Bernoulli model.

---

---

SUMMARY OF DATA

Study period.....: 2011/1/1 to 2015/12/31  
Number of locations.....: 253  
Total population.....: 38072  
Total number of cases.....: 5  
Percent cases in area.....: 0.01

---

---

CLUSTERS DETECTED

1.Location IDs included.: PONT-SCORFF, GESTEL, CLEGUER, QUEVEN, CAUDAN, GUIDEL, CALAN  
Coordinates / radius.: (47.839514 N, 3.419866 W) / 9.23 km  
Time frame.....: 2011/1/1 to 2013/12/31  
Population.....: 1082  
Number of cases.....: 4  
Expected cases.....: 0.14  
Observed / expected...: 28.15  
Relative risk.....: 136.75  
Percent cases in area.: 0.4  
Log likelihood ratio..: 11.776579  
P-value.....: 0.013

---

---

PARAMETER SETTINGS

## Input

-----

Case File : Y:\dematte\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPFRANCE\_Agenesie\Analyses spatio-temporelles\Cases.cas

Control File : Y:\dematte\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPFRANCE\_Agenesie\Analyses spatio-temporelles\Controls.ctl

Time Precision : Year

Start Time : 2011/1/1

End Time : 2015/12/31

Coordinates File : Y:\dematte\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPFRANCE\_Agenesie\Analyses spatio-temporelles\Coordinates.geo

Coordinates : Latitude/Longitude

## Analysis

-----

Type of Analysis : Retrospective Space-Time

Probability Model : Bernoulli

Scan for Areas with : High Rates

Time Aggregation Units : Year

Time Aggregation Length : 1

## Output

-----

Main Results File : resMorbihan5Bernouilli

Google Maps File :  
Y:\dematte\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPF\_Agenesie\SaTScan\SaTScan\resMorbihan5Bernouilli.clus  
termap.html

## Data Checking

-----

Temporal Data Check : Check to ensure that all cases and controls are within the specified temporal study period.

Geographical Data Check : Check to ensure that all observations (cases, controls and populations) are within the specified geographical area.

## Spatial Neighbors

-----

Use Non-Euclidian Neighbors file : No

Use Meta Locations File : No

Multiple Coordinates Type : Allow only one set of coordinates per location ID.

## Spatial Window

-----

Maximum Spatial Cluster Size : 50 percent of population at risk

Include Purely Temporal Clusters : No  
Window Shape : Circular

#### Temporal Window

-----

Minimum Temporal Cluster Size : 1 Year  
Maximum Temporal Cluster Size : 60 percent of study period  
Include Purely Spatial Clusters : No

#### Cluster Restrictions

-----

Minimum Cases in Cluster for High Rates : 2  
Restrict High Rate Clusters : No

#### Space And Time Adjustments

-----

Adjust for Weekly Trends, Nonparametric : No

#### Inference

-----

P-Value Reporting : Default Combination  
Number of Replications : 999  
Adjusting for More Likely Clusters : No

#### Spatial Output

-----

Automatically Launch Map : Yes  
Report Hierarchical Clusters : Yes  
Criteria for Reporting Secondary Clusters : No Geographical Overlap  
Restrict Reporting to Smaller Clusters : No

#### Temporal Graphs

-----

Produce Temporal Graphs : No

#### Other Output

-----

Report Critical Values : No  
Report Monte Carlo Rank : No

#### Run Options

-----

Processor Usage : All Available Processors  
Suppress Warnings : No

Logging Analysis : No

---

Program completed : Thu Jun 20 16:15:31 2019

Total Running Time : 1 second

Processor Usage : 4 processors

**Annexe 16 : Résultats de l'analyse SaTScan pour la Bretagne sur 16 cas**

---

SaTScan v9.6

---

Program run on: Thu Jun 20 16:31:03 2019

Retrospective Space-Time analysis  
scanning for clusters with high rates  
using the Bernoulli model.

---

---

SUMMARY OF DATA

Study period.....: 2011/1/1 to 2016/12/31  
Number of locations.....: 1245  
Total population.....: 209776  
Total number of cases.....: 16  
Percent cases in area.....: 0.008

---

---

CLUSTERS DETECTED

1.Location IDs included.: GUIDEL

Coordinates / radius.: (47.794054 N, 3.491855 W) / 0 km  
Time frame.....: 2011/1/1 to 2013/12/31  
Population.....: 298  
Number of cases.....: 3  
Expected cases.....: 0.023  
Observed / expected...: 131.99  
Relative risk.....: 162.22  
Percent cases in area.: 1.0  
Log likelihood ratio..: 11.982290  
P-value.....: 0.018

2.Location IDs included.: LANCIEUX, SAINT-BRIAC-SUR-MER, SAINT-JACUT-DE-LA-MER, SAINT-LUNAIRE,  
TREGON, PLOUBALAY, PLEURTUIT, DINARD, PLESSIX-BALISSON,  
SAINT-CAST-LE-GUILDON, CREHEN, TREMEREUC, LA RICHARDAIS, SAINT-LORMEL,

PLESLIN-TRIGAVOU, LANGUENAN, LE MINIHIC-SUR-RANCE, MATIGNON, PLANCOET, LANGROLAY-SUR-RANCE, SAINT-POTAN, PLUDUNO, SAINT-MALO, CORSEUL, PLOUER-SUR-RANCE, SAINT-JOUAN-DES-GUERETS, PLEBOULLE, SAINT-SULIAC, PLEVENON, TADEN, RUCA, SAINT-SAMSON-SUR-RANCE, LA VILLE-ES-NONAI, QUEVERT, FREHEL, SAINT-PERE, SAINT-MICHEL-DE-PLELAN, SAINT-MAUDEZ, AUCALEUC, CHATEAUNEUF-D'ILLE-ET-VILAINE, LANDEBIA, BOURSEUL, LA VICOMTE-SUR-RANCE, PLEVEN, DINAN, HENANBIHEN, SAINT-MELOIR-DES-ONDES, PLEUDIHEN-SUR-RANCE, VILDE-GUINGALAN, PLURIEN, SAINT-COULOMB, PLOREC-SUR-ARGUENON, TRELIVAN, SAINT-GUINOUX, LA GOUESNIERE, SAINT-MELOIR-DES-BOIS, LEHON, LANVALLAY, LA LANDEC, SAINT-DENOVAL, PLELAN-LE-PETIT, MINIAC-MORVAN, SAINT-HELEN, BOBITAL, SAINT-BENOIT-DES-ONDES, SAINT-CARNE, TREBEDAN, LA BOUILLIE, LILLEMER, PLEDELIAC, QUINTENIC, CANCALE, ERQUY, LA FRESNAIS, LE HINGLE, HENANSAL, LES CHAMPS-GERAUX, BRUSVILY, LANGUEDIAS, CALORGUEN, PLERGUER, TRESSE, TREVRON, HIREL, ROZ-LANDRIEUX, MEGRIT, SAINT-PIERRE-DE-PLESGUEN, JUGON-LES-LACS - COMMUNE NOUVELLE, LE TRONCHET, PLESDER, SAINT-RIEUL, TREDIAS, LE VIVIER-SUR-MER, EVRAN, SAINT-ALBAN, SAINT-ANDRE-DES-EAUX, PLUMAUDAN, SAINT-JUVAT, YVIGNAC-LA-TOUR, PLENEUF-VAL-ANDRE, LANHELIN, TRAMAIN, NOYAL, MONT-DOL, PLEUGUENEUC, TREMEUR, BAGUER-MORVAN, SAINT-MADEN, PLESTAN, SAINT-JUDOCE, LE QUIOU, TREVERIEN, LAMBALLE, TREFUMEL, DOL-DE-BRETAGNE, MEILLAC, PLANGUENOUL, CHERRUEIX, BONNEMAIN, ANDEL, GUENROC, SEVIGNAC, BROONS, CAULNES, SAINT-THUAL, PLENEE-JUGON, SAINT-DOMINEUC, PLOUASNE, TRIMER, BAGUER-PICAN, LA MALHOURE, LA CHAPELLE-AUX-FILTZMEENS, EPINIAC, GUITTE, COETMIEUX, LANDEHEN, MORIEUX, LOURMAIS, LONGAULNAY, SAINT-BROLADRE

Coordinates / radius.: (48.600874 N, 2.147890 W) / 35.88 km

Time frame.....: 2011/1/1 to 2013/12/31

Population.....: 8863

Number of cases.....: 6

Expected cases.....: 0.68

Observed / expected...: 8.88

Relative risk.....: 13.60

Percent cases in area.: 0.07

Log likelihood ratio..: 8.833271

P-value.....: 0.227

3.Location IDs included.: PAULE, PLEVIN, LE MOUSTOIR, GLOMEL, TROGAN, MOTREFF, MAEL-CARHAIX, CARHAIX-PLOUGUER, TREFFRIN, TREBRIVAN, LANGONNET, ROSTRENEN, SAINT-HERNIN, PLOURAY, LOCARN, KERGRIST-MOELOU, PLOUNEVEZEL, MELLIONNEC, GOURIN, KERGLOFF, CLEDEN-POHER, DUAULT, CARNOET, PLOUGUERNEVEL, SAINT-TUGDUAL, LE SAINT, SAINT-NICODEME, PLOUNEVEZ-QUINTIN, SPEZET, POUILLAOUEN, TREMARGAT, SAINT-SERVAIS\_ARMOR, PLUSQUELLEC, PRIZIAC, PLELAUFF, LE CROISTY,

GOUAREC, PLOERDUT, PEUMERIT-QUINTIN, LESCOUET-GOUAREC, LE FAOUET, LANDELEAU, LANGOELAN, ROUDOUALLEC, CALLAC, SAINTE-TREPHINE, PLOURAC'H, PLOUYE, LOCMARIA-BERRIEN, SAINT-CARADEC-TREGOMEL, SILFIAC, LANRIVAIN, MAEL-PESTIVIEN, PERRET, CALANHEL, GUISCRIF, LANISCAT, COLLOREC, SAINT-GOAZEC, SAINT-NICOLAS-DU-PELEM, BULAT-PESTIVIEN, LANVENEGEN, BOLAZEC, GUEMENE-SUR-SCORFF, SAINT-IGEAX, KERNASCLEDEN, LIGNOL, KERIEN, LA CHAPELLE-NEUVE\_ARMOR, SAINTE-BRIGITTE, LOHUEC, HUELGOAT, MESLAN, SEGLIEN, SCRIGNAC, PLONEVEZ-DU-FAOU, CHATEAUNEUF-DU-FAOU, LEUHAN, SAINT-GELVEN, LOCMALO, BERNE, MAGOAR, PLOUGONVER, CANIHUEL, PERSQUEN, PLUSSULIEN, BERRIEN, SCAER, LAZ, KERPERT, PONT-MELVEZ, PLOUGRAS, SAINT-AIGNAN, QUERRIEN, CAUREL, CLEGUEREC, LOC-ENVEL, LOGUIVY-PLOUGRAS, LOQUEFFRET, GUILLIGOMARC'H, SAINT-THURIEN, SAINT-GILLES-PLIGEAUX, BRENNILIS, LE CLOITRE-PLEYBEN, CORLAY, BOURBRIAC, LENNON, SAINT-MAYEUX, TREGOUREZ, BOTSORHEL, LANNEDERN, LANNEANOU, INGUINIEL, GURUNHUEL, LOCUNOLE, SAINT-THOIS

Coordinates / radius.: (48.227538 N, 3.460607 W) / 34.05 km

Time frame.....: 2014/1/1 to 2015/12/31

Population.....: 1746

Number of cases.....: 2

Expected cases.....: 0.13

Observed / expected...: 15.02

Relative risk.....: 17.02

Percent cases in area.: 0.1

Log likelihood ratio...: 3.667122

P-value.....: 0.998

## PARAMETER SETTINGS

### Input

-----

Case File : Y:\dematte\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPF\_Agenesie\Analyses spatio-temporelles\Cases.cas

Control File : Y:\dematte\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPF\_Agenesie\Analyses spatio-temporelles\Controls.ctl

Time Precision : Year

Start Time : 2011/1/1

End Time : 2016/12/31

Coordinates File : Y:\dematte\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPF\_Agenesie\Analyses spatio-temporelles\Coordinates.geo

Coordinates : Latitude/Longitude

### Analysis

-----

Type of Analysis : Retrospective Space-Time  
Probability Model : Bernoulli  
Scan for Areas with : High Rates  
Time Aggregation Units : Year  
Time Aggregation Length : 1

## Output

-----

Main Results File : resBretagne16Bernouilli  
Google Maps File :  
Y:\demattei\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPF\_Agenesia\SaTScan\SaTScan\resBretagne16Bernouilli.clu  
stermap.html

## Data Checking

-----

Temporal Data Check : Check to ensure that all cases and controls are within the specified temporal study period.

Geographical Data Check : Check to ensure that all observations (cases, controls and populations) are within the specified geographical area.

## Spatial Neighbors

-----

Use Non-Euclidian Neighbors file : No  
Use Meta Locations File : No  
Multiple Coordinates Type : Allow only one set of coordinates per location ID.

## Spatial Window

-----

Maximum Spatial Cluster Size : 50 percent of population at risk  
Include Purely Temporal Clusters : No  
Window Shape : Circular

## Temporal Window

-----

Minimum Temporal Cluster Size : 1 Year  
Maximum Temporal Cluster Size : 50 percent of study period  
Include Purely Spatial Clusters : No

## Cluster Restrictions

-----

Minimum Cases in Cluster for High Rates : 2  
Restrict High Rate Clusters : No

Space And Time Adjustments

-----

Adjust for Weekly Trends, Nonparametric : No

Inference

-----

P-Value Reporting : Default Combination

Number of Replications : 999

Adjusting for More Likely Clusters : No

Spatial Output

-----

Automatically Launch Map : Yes

Report Hierarchical Clusters : Yes

Criteria for Reporting Secondary Clusters : No Geographical Overlap

Restrict Reporting to Smaller Clusters : No

Temporal Graphs

-----

Produce Temporal Graphs : No

Other Output

-----

Report Critical Values : No

Report Monte Carlo Rank : No

Run Options

-----

Processor Usage : All Available Processors

Suppress Warnings : No

Logging Analysis : No

---

Program completed : Thu Jun 20 16:31:30 2019

Total Running Time : 27 seconds

Processor Usage : 4 processors

**Annexe 17 : Résultats de l'analyse SaTScan pour la Bretagne sur 22 cas**

---

SaTScan v9.6

---

Program run on: Thu Jun 20 16:41:58 2019

Retrospective Space-Time analysis  
scanning for clusters with high rates  
using the Bernoulli model.

---

---

SUMMARY OF DATA

Study period.....: 2011/1/1 to 2016/12/31  
Number of locations.....: 1245  
Total population.....: 209782  
Total number of cases.....: 22  
Percent cases in area.....: 0.01

---

---

CLUSTERS DETECTED

1.Location IDs included.: GUIDEL

Coordinates / radius.: (47.794054 N, 3.491855 W) / 0 km  
Time frame.....: 2011/1/1 to 2013/12/31  
Population.....: 298  
Number of cases.....: 3  
Expected cases.....: 0.031  
Observed / expected...: 96.00  
Relative risk.....: 110.99  
Percent cases in area.: 1.0  
Log likelihood ratio..: 10.949304  
P-value.....: 0.060

2.Location IDs included.: SAINT-JACUT-DE-LA-MER, TREGON, LANCIEUX, SAINT-CAST-LE-GUILDON,  
SAINT-LORMEL, CREHEN, PLOUBALAY, SAINT-BRIAC-SUR-MER,  
PLESSIX-BALISSON, MATIGNON, SAINT-LUNAIRES, SAINT-POTAN, PLANCOET,

LANGUENAN, PLUDUNO, PLEURTUIT, TREMEREUC, DINARD, PLEBOULLE, RUCA, LA RICHARDAIS, PLESLIN-TRIGAVOU, PLEVENON, CORSEUL, LE MINIHC-SUR-RANCE, FREHEL, LANDEBIA, LANGROLAY-SUR-RANCE, SAINT-MICHEL-DE-PLELAN, HENANBIHEN, PLEVEN, BOURSEUL, SAINT-MAUDEZ, TADEN, PLOUER-SUR-RANCE, PLURIEN, AUCALEUC, PLOREC-SUR-ARGUENON, QUEVERT, SAINT-DENOVAL, SAINT-MALO, SAINT-SULIAC, SAINT-SAMSON-SUR-RANCE, SAINT-JOUAN-DES-GUERETS, SAINT-MELOIR-DES-BOIS, VILDE-GUINGALAN, LA LANDEC, LA VILLE-ES-NONAI, PLELAN-LE-PETIT, DINAN, LA BOUILLIE, TRELIVAN, PLEDELIAC, QUINTENIC, LA VICOMTE-SUR-RANCE, SAINT-PERE, HENANSAL, LEHON, CHATEAUNEUF-D'ILLE-ET-VILAINE, ERQUY, LANVALLAY, PLEUDIHEN-SUR-RANCE, TREBEDAN, BOBITAL, SAINT-CARNE, SAINT-MELOIR-DES-ONDES, LANGUEDIAS, SAINT-HELEN, SAINT-COULOMB, SAINT-GUINOUX, BRUSVILY, LA GOUESNIERE, JUGON-LES-LACS - COMMUNE NOUVELLE, LE HINGLE, MEGRIT, MINIAC-MORVAN, SAINT-RIEUL, SAINT-ALBAN, CALORGUEN, TREVRON, LES CHAMPS-GERAUX, SAINT-BENOIT-DES-ONDES, PLENEUF-VAL-ANDRE, LILLEMER, TREDIAS, NOYAL, TRAMAIN, CANCALE, TRESSE, LA FRESNAIS, PLEGRUER, PLUMAUDAN, PLESTAN, YVIGNAC-LA-TOUR, SAINT-PIERRE-DE-PLESGUEN, TREMEUR, LAMBALLE, PLESDE, SAINT-JUVAT, SAINT-ANDRE-DES-EAUX, EVRAN, LE TRONCHET, ROZ-LANDRIEUX, HIREL, PLANGUENOVAL, ANDEL, SAINT-MADEN, SEVIGNAC, LE VIVIER-SUR-MER, PLEUGUENEUC, LANHELIN, LE QUIOU, TREFUMEL, SAINT-JUDOCE, PLENEE-JUGON, LA MALHOURE, BROONS, TREVERIEN, COETMIEUX, MORIEUX, LANDEHEN, GUENROC, CAULNES, MONT-DOL, BAGUER-MORVAN, PENGUILY, MEILLAC, DOL-DE-BRETAGNE, SAINT-TRIMOEL, PLOUASNE, GUITTE, ROUILLAC, SAINT-THUAL, BONNEMAIN, HILLION, POMMERET, TRIMER, SAINT-DOMINEUC, CHERRUEIX, SAINT-GLEN, SAINT-JOUAN-DE-L'ISLE, LA CHAPELLE-AUX-FILTZMEENS, LA CHAPELLE-BLANCHE, LONGAULNAY, BREHAND, EREAC, BAGUER-PICAN, EPINIAC, BECHEREL, SAINT-PERN, LOURMAIS, LA BAUSSAINE, MEDREAC, QUEBRIAC, TREBRY, PLUMAUGAT, YFFINIAC, COMBOURG, QUESOY, LANRELAS, SAINT-BROLADRE, QUEDILLAC, LANGUEUX, MINIAC-SOUS-BECHEREL, TINTENIAC, TREMEHEUC, LANDUJAN, CARDROC, MERILLAC, TREDANIEL, LES IFFS, LA BOUSSAC, SAINT-BRIEUC-DES-IFFS, BROUALAN, SAINT-M'HERVON, MONCONTOUR, SAINT-LAUNEUC, SAINT-MARCAN, IRODOUER, LE MENE

Coordinates / radius.: (48.589443 N, 2.192461 W) / 42.27 km

Time frame.....: 2011/1/1 to 2012/12/31

Population.....: 7428

Number of cases.....: 7

Expected cases.....: 0.78

Observed / expected...: 8.99

Relative risk.....: 12.71

Percent cases in area.: 0.09

Log likelihood ratio.: 10.168331

P-value.....: 0.110

3.Location IDs included.: LEUHAN, SAINT-GOAZEC, LAZ, ROUDOUALLEC, CORAY, TREGOUREZ, TOURCH,  
SCAER, CHATEAUNEUF-DU-FAOU, LANGOLEN, SAINT-THOIS, SPEZET, GUISCRIF, GOURIN,  
EDERN, ELLIANT, LENNON, LANDUDAL, ROSPORDEN, LE SAINT

Coordinates / radius.: (48.100246 N, 3.778967 W) / 15.89 km

Time frame.....: 2014/1/1 to 2015/12/31

Population.....: 738

Number of cases.....: 3

Expected cases.....: 0.077

Observed / expected...: 38.76

Relative risk.....: 44.72

Percent cases in area.: 0.4

Log likelihood ratio..: 8.259659

P-value.....: 0.371

NOTE: The sequential Monte Carlo procedure was used to terminate the calculations after 840 replications.

## PARAMETER SETTINGS

### Input

-----

Case File : Y:\demattei\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPF\_Agenesie\Analyses spatio-temporelles\Cases.cas

Control File : Y:\demattei\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPF\_Agenesie\Analyses spatio-temporelles\Controls.ctl

Time Precision : Year

Start Time : 2011/1/1

End Time : 2016/12/31

Coordinates File : Y:\demattei\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPF\_Agenesie\Analyses spatio-temporelles\Coordinates.geo

Coordinates : Latitude/Longitude

### Analysis

-----

Type of Analysis : Retrospective Space-Time

Probability Model : Bernoulli

Scan for Areas with : High Rates

Time Aggregation Units : Year

Time Aggregation Length : 1

## Output

-----

Main Results File : resBretagne22Bernouilli

Google Maps File :

Y:\dematte\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPF\_Agenesie\SaTScan\SaTScan\resBretagne22Bernouilli.clusterm.html

## Data Checking

-----

Temporal Data Check : Check to ensure that all cases and controls are within the specified temporal study period.

Geographical Data Check : Check to ensure that all observations (cases, controls and populations) are within the specified geographical area.

## Spatial Neighbors

-----

Use Non-Euclidian Neighbors file : No

Use Meta Locations File : No

Multiple Coordinates Type : Allow only one set of coordinates per location ID.

## Spatial Window

-----

Maximum Spatial Cluster Size : 50 percent of population at risk

Include Purely Temporal Clusters : No

Window Shape : Circular

## Temporal Window

-----

Minimum Temporal Cluster Size : 1 Year

Maximum Temporal Cluster Size : 50 percent of study period

Include Purely Spatial Clusters : No

## Cluster Restrictions

-----

Minimum Cases in Cluster for High Rates : 2

Restrict High Rate Clusters : No

## Space And Time Adjustments

-----

Adjust for Weekly Trends, Nonparametric : No

## Inference

-----

P-Value Reporting : Default Combination  
Number of Replications : 999  
Adjusting for More Likely Clusters : No

#### Spatial Output

-----

Automatically Launch Map : Yes  
Report Hierarchical Clusters : Yes  
Criteria for Reporting Secondary Clusters : No Geographical Overlap  
Restrict Reporting to Smaller Clusters : No

#### Temporal Graphs

-----

Produce Temporal Graphs : No

#### Other Output

-----

Report Critical Values : No  
Report Monte Carlo Rank : No

#### Run Options

-----

Processor Usage : All Available Processors  
Suppress Warnings : No  
Logging Analysis : No

---

Program completed : Thu Jun 20 16:42:19 2019

Total Running Time : 21 seconds

Processor Usage : 4 processors

**Annexe 18 : Résultats de l'analyse SaTScan pour l'Ain**

---

SaTScan v9.6

---

Program run on: Thu Jun 20 13:50:51 2019

Retrospective Space-Time analysis  
scanning for clusters with high rates  
using the Bernoulli model.

---

---

SUMMARY OF DATA

Study period.....: 2011/1/1 to 2015/12/31  
Number of locations.....: 410  
Total population.....: 36159  
Total number of cases.....: 6  
Percent cases in area.....: 0.02

---

---

CLUSTERS DETECTED

1.Location IDs included.: CHATEAU-GAILLARD, SAINT-DENIS-EN-BUGEY, SAINT-MAURICE-DE-REMENS,  
AMBUTRIX, CHATILLON-LA-PALUD, DOUVRES  
Coordinates / radius.: (45.972861 N, 5.307492 E) / 5.14 km  
Time frame.....: 2014/1/1 to 2014/12/31  
Population.....: 99  
Number of cases.....: 2  
Expected cases.....: 0.016  
Observed / expected...: 121.75  
Relative risk.....: 182.12  
Percent cases in area.: 2.0  
Log likelihood ratio..: 8.013068  
P-value.....: 0.115

NOTE: The sequential Monte Carlo procedure was used to terminate the calculations after 434 replications.

---

---

  
PARAMETER SETTINGS

## Input

-----

Case File : Y:\demattei\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPF\_Agenesie\Analyses spatio-temporelles\Cases.cas  
Control File : Y:\demattei\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPF\_Agenesie\Analyses spatio-temporelles\Controls.ctl  
Time Precision : Year  
Start Time : 2011/1/1  
End Time : 2015/12/31  
Coordinates File : Y:\demattei\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPF\_Agenesie\Analyses spatio-temporelles\Coordinates.geo  
Coordinates : Latitude/Longitude

## Analysis

-----

Type of Analysis : Retrospective Space-Time  
Probability Model : Bernoulli  
Scan for Areas with : High Rates  
Time Aggregation Units : Year  
Time Aggregation Length : 1

## Output

-----

Main Results File : resAinBernouilli  
Google Maps File :  
Y:\demattei\expertises\2019\_Comite\_scientifique\_SPF\_Agenesie\SaTScan\SaTScan\resAinBernouilli.clustermap.html

## Data Checking

-----

Temporal Data Check : Check to ensure that all cases and controls are within the specified temporal study period.  
Geographical Data Check : Check to ensure that all observations (cases, controls and populations) are within the specified geographical area.

## Spatial Neighbors

-----

Use Non-Euclidian Neighbors file : No  
Use Meta Locations File : No

Multiple Coordinates Type : Allow only one set of coordinates per location ID.

#### Spatial Window

-----

Maximum Spatial Cluster Size : 50 percent of population at risk

Include Purely Temporal Clusters : No

Window Shape : Circular

#### Temporal Window

-----

Minimum Temporal Cluster Size : 1 Year

Maximum Temporal Cluster Size : 50 percent of study period

Include Purely Spatial Clusters : No

#### Cluster Restrictions

-----

Minimum Cases in Cluster for High Rates : 2

Restrict High Rate Clusters : No

#### Space And Time Adjustments

-----

Adjust for Weekly Trends, Nonparametric : No

#### Inference

-----

P-Value Reporting : Default Combination

Number of Replications : 999

Adjusting for More Likely Clusters : No

#### Spatial Output

-----

Automatically Launch Map : Yes

Report Hierarchical Clusters : Yes

Criteria for Reporting Secondary Clusters : No Geographical Overlap

Restrict Reporting to Smaller Clusters : No

#### Temporal Graphs

-----

Produce Temporal Graphs : No

#### Other Output

-----

Report Critical Values : No

Report Monte Carlo Rank : No

Run Options

-----

Processor Usage : All Available Processors

Suppress Warnings : No

Logging Analysis : No

---

-----

Program completed : Thu Jun 20 13:50:52 2019

Total Running Time : 1 second

Processor Usage : 4 processors

Annexe 19 : Bases consultées et équations de recherche utilisées lors de la recherche bibliographique pilote sur l'épidémiologie descriptive et analytique des réductions de membre congénitales, réalisée au sein de Santé publique France au dernier trimestre 2018.

Base ou sources interrogées
SCOPUS
(TITLE-ABS-KEY(prevalence OR incidence OR epidemiology OR cluster)) AND (TITLE-ABS-KEY(("congenital limb deficiency" OR "congenital malformation") AND ("limb defect" OR "Limb Deformities Congenital")))
COCHRANE LIBRARY
MeSH descriptor (Explode all trees) : Limb Deformities, Congenital
BDSP (Banque de donnée en Santé publique)
Mcl=(membre] OR [membre superieur] OR [membre inferieur]) AND ([maladie congenitale] OR [malformation] OR [deficit])
Pubmed
Epidémio ("Limb Deformities, Congenital/epidemiology"[Mesh]) NOT ("Asparagine synthetase deficiency"[ti] OR "Primary ciliary dyskinesia"[ti] OR "Split-hand/foot malformation"[ti] OR "ICTEV"[ti] OR "brachial palsy"[ti] OR "clubfoot"[ti] OR "equino varus"[ti] OR "hydroxyisobutryl-CoA"[ti])
Etiologie (((("Limb Deformities, Congenital/etiology"[Major:NoExp]) NOT ("Asparagine synthetase deficiency"[ti] OR "Primary ciliary dyskinesia"[ti] OR "Split-hand/foot malformation"[ti] OR "ICTEV"[ti] OR "brachial palsy"[ti] OR "clubfoot"[ti] OR "equino varus"[ti] OR "hydroxyisobutryl-CoA"[ti] OR "split"[ti] OR "amelia"[ti] OR "club-foot"[ti] OR "club foot"[ti] OR "equino"[ti] OR "dyskinesia"[ti]))) AND Humans[mesh]
((("limb"[ti] OR limbs[ti] OR body part[ti] AND (defect*[ti] OR deformat*[ti] OR reduction*[ti] OR abnormalit*[ti] OR anomal*[ti])AND ("birth"[ti] OR "congenital"[ti])) NOT ("Asparagine synthetase deficiency"[ti] OR "Primary ciliary dyskinesia"[ti] OR "Split-hand/foot malformation"[ti] OR "ICTEV"[ti] OR "brachial palsy"[ti] OR "clubfoot"[ti] OR "equino varus"[ti] OR "hydroxyisobutryl-CoA"[ti])))

Médicaments ("Pharmaceutical Preparations"[Mesh]) AND "Limb Deformities, Congenital"[Mesh]=
("Teratogenesis"[Mesh]) AND "Limb Deformities, Congenital"[Mesh]
("Limb Deformities, Congenital/chemically induced"[Mesh] OR "Limb Deformities, Congenital/drug effects"[Mesh]) NOT ("Thalidomide"[tiab] OR "thalidomide"[tiab] OR "Asparagine synthetase deficiency"[tiab] OR "Primary ciliary dyskinesia"[tiab] OR "Split-hand/foot malformation"[tiab] OR "ICTEV"[tiab] OR "brachial palsy"[tiab] OR "clubfoot"[tiab] OR "equino varus"[tiab] OR "mouse"[tiab] OR "mice"[tiab] OR "phocomelia"[tiab])
"drugs" [tiab] AND pregnan* [tiab] AND "limb"[tiab] (proposition ANSM)
Tous sujets ((((("limb"[ti] OR "limbs"[ti] OR "body part"[ti]) AND (defect*[ti] OR deformit*[ti] OR reduction*[ti] OR abnormalit*[ti] OR anomal*[ti])) OR ("limb defect"[tiab] OR "limb defects"[tiab] OR "limb deformities"[tiab] OR "limb deformity"[tiab] OR "limb reduction"[tiab] OR "limb absence"[tiab] OR "limb anomaly"[tiab] OR "limb anomalies"[tiab] OR "limb reductions"[tiab] OR "absence of limb"[tiab])) AND ("birth"[tiab] OR "congenital"[tiab] OR foetal[tiab] OR prenatal[tiab] OR infant[tiab] OR children[tiab] OR "offspring"[tiab] OR "baby"[tiab] OR "babies"[tiab] OR "newborn"[tiab] OR pregnancy[tiab] OR periconceptional[tiab])) NOT ("Thalidomide"[tiab] OR "thalidomide"[tiab] OR "Asparagine synthetase deficiency"[tiab] OR "Primary ciliary dyskinesia"[tiab] OR "Split-hand/foot malformation"[tiab] OR "ICTEV"[tiab] OR "brachial palsy"[tiab] OR "clubfoot"[tiab] OR "equino varus"[tiab] OR "mouse"[tiab] OR "mice"[tiab] OR "phocomelia"[tiab])) NOT ("rat"[ti] OR "rats"[ti] OR "chick"[ti] OR frogs[ti] OR "frog"[ti])
CINHAL
TI ( limb* OR "body part" ) AND TI ( defect* OR deficienc* OR reduction* OR abnormalit* OR anomalit* ) AND TI ( birth OR fetal OR foetal OR congenital )
AB ( limb* OR "body part" ) AND AB ( defect* OR deficienc* OR reduction* OR abnormalit* OR anomalit* ) AND AB ( birth OR fetal OR foetal OR congenital )
Web of Science
ALL FIELDS: ((limb* OR "body part")) AND ALL FIELDS: (defect* OR deficienc* OR reduction* OR abnormalit* OR anomalit* OR dysplasia) AND TITLE: (birth OR fetal OR foetal OR congenital OR transverse) NOT TITLE: (surgery OR amelia OR phocomelia OR VACTER* OR Brachydactyly OR equino* OR electromelia OR split) Timespan: 2000-2018. Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, CPCI-S, CPCI-SSH, IC.

Annexe 20: Equations utilisées pour interroger les bases de données pour la revue systématique de la littérature.

Scopus :

(( ( TITLE-ABS-KEY ( limb OR limbs OR extremity OR extremities OR forelimb OR forelimbs OR "Upper limb" OR "upper limbs" OR arm OR arms OR forearm OR forearms OR "Front limb" OR "front limbs" OR hand OR hands OR digit OR digits OR finger OR fingers OR "limb bud" OR "limb buds" ) ) W/2 ( TITLE-ABS-KEY ( deficient OR deficiency OR deficiencies OR "reduction defect" OR "reduction defects" OR "limb defect" OR "limb defects" OR absence OR absences OR absent OR amputation OR amputations OR malformation OR malformations OR anomaly OR anomalies OR abnormal OR abnormality OR abnormalities OR aplasia OR agenesis OR "transverse defect" ) ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( ectromelia OR adactyly OR amelia OR acheiria OR hemimelia OR meromelia OR abrachia ) ) ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( congenital OR fetal OR foetal OR infant OR infants OR newborn OR newborns OR child OR children OR perinatal OR periconceptional OR pregnancy OR birth OR prenatal OR "in utero" OR gestation OR gestational OR gravidity OR neonatal OR neonate OR neonates OR foetus OR fetus OR foetuses OR fetu OR fetuses OR embryo OR offspring OR intra-uterine OR intrauterine ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( contaminant OR contaminants OR chemical OR chemicals OR toxicant OR toxicants OR "endocrine disruptor" OR "endocrine disruptors" OR "endocrine disrupter" OR "endocrine disrupters" OR "maternal exposure" OR "maternal exposures" OR "paternal exposure" OR "paternal exposures" OR "occupational exposure" OR "occupational exposures" OR "occupational risk" OR "occupational risks" OR "environmental exposure" OR "environmental exposures" OR "individual exposure" OR "individual exposures" OR pollution OR pollutions OR contamination OR contaminations OR pollutant OR pollutants OR "risk factor" OR "risk factors" OR radiation OR radiations OR uranium OR pesticide OR pesticides OR exposure OR exposures OR pollutant OR pollutants OR teratogen OR teratogens OR teratogeny OR teratogen\* OR thrombophilia OR drug OR drugs OR medicine OR medicines OR irradiated OR irradiation OR irradiations OR x-ray OR x-rays OR radioiodine OR etiology OR etiologies OR "air pollution" OR "air pollutant" OR "air pollutants" OR "drinking water" OR hazardous OR hazard OR solvent OR solvents OR food OR foods OR agriculture OR agricultural OR hydrocarbon OR hydrocarbons OR fertilizer OR fertilizers OR "phytoplankton toxin" OR "phytoplankton toxins" OR agriculture OR "non environmental" OR "environmental" ) ) OR ( TITLE-ABS-KEY ( epidemiology OR prevalence OR incidence OR frequency OR

surveillance OR investigation OR investigations OR etiology OR etiologies OR registry OR registries OR "case report" OR "case reports" OR "case-report" OR "case-reports" OR cluster OR clusters OR "risk factor" OR "risk factors" OR "aetiological factor" OR "aetiological factors" OR "etiologiical factor" OR "etiologiical factors" OR exposure OR exposures) ) )

PubMed :

(((((((((limb [Text Word] OR limbs [Text Word] OR extremity [Text Word] OR extremities [Text Word] OR forelimb [Text Word] OR forelimbs [Text Word] OR "Upper limb" [Text Word] OR "upper limbs" [Text Word] OR arm [Text Word] OR arms [Text Word] OR forearm [Text Word] OR forearms [Text Word] OR "Front limb" [Text Word] OR "front limbs" [Text Word] OR hand [Text Word] OR hands [Text Word] OR digit [Text Word] OR digits [Text Word] OR finger [Text Word] OR fingers [Text Word] OR "limb bud" [Text Word] OR "limb buds"[Text Word]))) AND (deficient [Text Word] OR deficiency [Text Word] OR deficiencies [Text Word] OR "reduction defect" [Text Word] OR "reduction defects" [Text Word] OR "limb defect" [Text Word] OR "limb defects" [Text Word] OR absence [Text Word] OR absences [Text Word] OR absent [Text Word] OR amputation [Text Word] OR amputations [Text Word] OR malformation [Text Word] OR malformations [Text Word] OR anomaly [Text Word] OR anomalies [Text Word] OR abnormal [Text Word] OR abnormality [Text Word] OR abnormalities [Text Word] OR aplasia [Text Word] OR agenesis [Text Word] OR "transverse defect"[Text Word]))) OR (ectromelia [Text Word] OR adactyly [Text Word] OR amelia [Text Word] OR acheiria [Text Word] OR hemimelia [Text Word] OR meromelia [Text Word] OR abrachia[Text Word]))) AND (congenital [Text Word] OR fetal [Text Word] OR foetal [Text Word] OR infant [Text Word] OR infants [Text Word] OR newborn [Text Word] OR newborns [Text Word] OR child [Text Word] OR children [Text Word] OR perinatal [Text Word] OR periconceptional [Text Word] OR pregnancy [Text Word] OR birth [Text Word] OR prenatal [Text Word] OR "in utero" [Text Word] OR gestation [Text Word] OR gestational [Text Word] OR gravidity [Text Word] OR neonatal [Text Word] OR neonate [Text Word] OR neonates [Text Word] OR foetus [Text Word] OR fetus [Text Word] OR foetuses [Text Word] OR fetu [Text Word] OR fetuses [Text Word] OR embryo [Text Word] OR offspring [Text Word] OR intra-uterine [Text Word] OR intrauterine[Text Word]))) AND (((contaminant [Text Word] OR contaminants [Text Word] OR chemical [Text Word] OR chemicals [Text Word] OR toxicant [Text Word] OR toxicants [Text Word] OR "endocrine disruptor" [Text Word] OR "endocrine disruptors" [Text Word] OR "endocrine disrupter" [Text Word] OR "endocrine disrupters" [Text Word] OR "maternal exposure" [Text Word] OR "maternal exposures" [Text Word] OR "paternal exposure" [Text Word] OR "paternal

exposures" [Text Word] OR "occupational exposure" [Text Word] OR "occupational exposures" [Text Word] OR "occupational risk" [Text Word] OR "occupational risks" [Text Word] OR "environmental exposure" [Text Word] OR "environmental exposures" [Text Word] OR "individual exposure" [Text Word] OR "individual exposures" [Text Word] OR pollution [Text Word] OR pollutions [Text Word] OR contamination [Text Word] OR contaminations [Text Word] OR pollutant [Text Word] OR pollutants [Text Word] OR "risk factor" [Text Word] OR "risk factors" [Text Word] OR radiation [Text Word] OR radiations [Text Word] OR uranium [Text Word] OR pesticide [Text Word] OR pesticides [Text Word] OR exposure [Text Word] OR exposures [Text Word] OR pollutant [Text Word] OR pollutants [Text Word] OR teratogen [Text Word] OR teratogens [Text Word] OR teratogeny [Text Word] OR teratogen\* [text Word] OR thrombophilia [Text Word] OR drug [Text Word] OR drugs [Text Word] OR medicine [Text Word] OR medicines [Text Word] OR irradiated [Text Word] OR irradiation [Text Word] OR irradiations [Text Word] OR x-ray [Text Word] OR x-rays [Text Word] OR radioiodine [Text Word] OR etiology [Text Word] OR etiologies [Text Word] OR "air pollution" [Text Word] OR "air pollutant" [Text Word] OR "air pollutants" [Text Word] OR "drinking water" [Text Word] OR hazardous [Text Word] OR hazard [Text Word] OR solvent [Text Word] OR solvents [Text Word] OR food [Text Word] OR foods [Text Word] OR agriculture [Text Word] OR agricultural [Text Word] OR hydrocarbon [Text Word] OR hydrocarbons [Text Word] OR fertilizer [Text Word] OR fertilizers [Text Word] OR "phytoplankton toxin" [Text Word] OR "phytoplankton toxins"[Text Word] OR agriculture [Text Word] OR environmental [Text Word] OR "non environmental" [Text Word])) OR (epidemiology [Text Word] OR prevalence [Text Word] OR incidence [Text Word] OR frequency [Text Word] OR surveillance [Text Word] OR investigation [Text Word] OR investigations [Text Word] OR etiology [Text Word] OR etiologies [Text Word] OR registry [Text Word] OR registries [Text Word] OR "case report" [Text Word] OR "case reports" [Text Word] OR "case-report" [Text Word] OR "case-reports" [Text Word] OR cluster [Text Word] OR clusters [Text Word] OR "risk factor" [Text Word] OR "risk factors" [Text Word] OR "aetiological factor" [Text Word] OR "aetiological factors" [Text Word] OR "etiologial factor" [Text Word] OR "etiologial factors" [Text Word] OR exposure [Text Word] OR exposures [Text Word]))

**Annexe 21 : Ensemble des contributions citoyennes proposant des hypothèses sur les facteurs de risque d'ATMS, ou d'autres malformations congénitales, ou de pathologies chez la mère et l'enfant, reçues entre le 4/10/2018 et le 13/05/2019 par Santé publique France, l'Anses, la DGS, et par le CES et le COS sur les ATMS. Premier Rapport sur les ATMS, comité d'experts scientifiques, France, juillet 2019. En grisé sont indiquées les contributions citoyennes proposant plusieurs hypothèses.**

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
A214	Hypothèse + déclaration de malformation	22/01/2019	SpF	Particulier	Acte chirurgical	Fille née en 2019 avec agénésie du bras gauche découverte lors de l'échographie du 2ème trimestre. Pas de prise de traitement pendant la grossesse. A subi une ablation de la vésicule biliaire au 1er trimestre de grossesse.
A007	Hypothèse + déclaration de malformation	05/10/2018	SpF	Particulier	CEM	Ondes électromagnétiques portent atteinte à l'ADN avec impossibilité de réparation. Présence d'aéroport (ondes radar) et d'antennes relais sur le château d'eau (en lien avec leucémies infantiles). De nombreuses personnes deviennent EHS car elles ont un trop plein de métaux lourds dans le corps, métaux qui attirent les ondes électro magnétiques. Demande si analyse des génomes des enfants/mamans a été faite et si les mamans ont eu d'autres enfants sans ce problème ensuite
A107	Hypothèse	21/01/2019	SpF	Particulier	RI (rayons gamma)	Suggère que c'est la même et unique cause naturelle qui provoque l'infertilité chez des vautours aux USA - des oiseaux aux becs croisés notamment Dans le soleil, les courants en son sein changent de direction tous les 11 ans, ce qui engendre une inversion magnétique périodique ce qui donne les éruptions solaires. Sur Terre, le même phénomène se produit tous les 200.000 ans. Or, depuis 300 ans, le magnétisme terrestre baisse de plus en plus, comme confirmé par le satellite SWARM. La conséquence est la baisse de notre protection magnétique contre les rayons gamma ( $\gamma$ ), rayons à haute énergie et qui endommagent, voire détruisent l'ADN ; pire : en prime, nous recevons les rayons gamma détournés vers nous par le bouclier magnétique du soleil. C'est aussi ce qui explique le caractère localisé des atteintes à l'ADN des fœtus ou des spermatozoïdes, ce qui entraîne les malformations constatées. Voyez le documentaire sur <a href="http://vimeo.com/233094084">http://vimeo.com/233094084</a> , avec mot de passe magnet2017 bien qu'il ait été expurgé : on a enlevé le fait que 1/3 de notre atmosphère va être envoyé dans l'espace sous l'effet d'un vent solaire que plus rien n'arrêtera, et on n'y parle plus des rayons $\gamma$ , pour ne pas effrayer... Vous pouvez tout vérifier auprès des (vrais) scientifiques. Voyez aussi le livre Climat: non coupables! , ISBN: 978-2-8106-0445-6, p 1 à 67.

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
A060	Hypothèse + déclaration de malformation	02/11/2018	SpF	Particulier	Eau (pollution du réseau)	Fille née en 1991 avec une agénésie de l'avant-bras gauche (à l'échographie du 5ème mois ?). Faisaient attention à alimentation (marché pour les légumes). Soupçonnent eau du robinet bue chaque jour pour café et soupes. Excluent problème d'épandage agricole.

A250	Hypothèse	22/01/2019	SpF+Anses	Particulier	Chimique autre (liant polyuréthane)	<p>Cause possible : utilisation d'un liant polyuréthane basé sur le diisocyanate de diphénylméthane (Numéro CAS 101-68-8, Numéro CE 202-966-0) pour lier les particules de plastique qui constituent les sols absorbants dans les parcs pour enfants. Passage dans un parc pour enfant en avril 2018, a senti une très forte odeur émanant de la dalle de protection en cas de la chute du tourniquet. L'odeur était tellement puissante et prenante aux voies respiratoires que nous avons du mal à respirer. Ma femme étant enceinte et ma fille en bas âge, nous avons préféré partir par précaution. Cette dalle en granulés plastique liés venait d'être posée quelques jours avant. C'est ce qui m'a été confirmé par le directeur technique de la Mairie. Lors de la première échographie en 2018, notre gynécologue a constaté que le développement du fœtus s'était arrêté. Nous nous sommes alors remémorés l'épisode de notre passage au parc. Après recherches et enquête de la DDPP, il a été confirmé que le produit utilisé pour lier les particules de plastique qui constituent le sol absorbant est un liant polyuréthane basé sur le diisocyanate de diphénylméthane. Voir : <a href="http://www.polyvalcoatings.com/produits/bindersproducts.html">http://www.polyvalcoatings.com/produits/bindersproducts.html</a>. Nous avons relevé qu'il comportait de nombreux risques pour la santé, comme précisé sur la page <a href="http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_129">http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_129</a>. Sur l'onglet pathologie Toxicologie, il y est par exemple écrit que la substance présente, à forte concentration, une toxicité maternelle importante (létalité, lésion du tractus respiratoire, baisse de la prise de poids) ; à cette concentration, il y a une foeto/embryotoxicité (réduction de poids du placenta et du fœtus, augmentation des variations squelettiques et retards de croissance). Compte tenu : 1) du fait que les parcs rassemblent une forte proportion de femmes avec des enfants en bas âge 2) qu'elles sont souvent en âge de procréer 3) que les enfants sont souvent conçus dans un délai rapproché 4) que l'on voit souvent des femmes enceintes qui se rendent au parc avec leurs jeunes enfants, il me paraît important de creuser cette piste comme cause possible d'agénésies et d'évaluer la pertinence de la réglementation en ce qui concerne l'usage de liant polyuréthane basé sur le diisocyanate de diphénylméthane dans les lieux publics (établissement d'un périmètre temporaire avant séchage du solvant, etc.). Le problème n'est semble-t-il ni nouveau, ni inconnu (voir : <a href="https://www.monputeaux.com/2005/10/une_odeur_de_so.html">https://www.monputeaux.com/2005/10/une_odeur_de_so.html</a>)</p>
------	-----------	------------	-----------	-------------	-------------------------------------	---

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
A086	Hypothèse + déclaration de malformation	14/11/2018	SpF	Particulier	Chimique autre (mines)	Souhaite attirer attention sur bassin minier. En 2012, neveu né avec une seule oreille (aplasie de l'oreille) et malformation de la mâchoire, il est partiellement sourd de cette oreille manquante. Nombreux enfants dans leur région nés des années différentes avec une seule oreille.
A223	Hypothèse	23/01/2019	SpF	Particulier	Chimique autre (carrière)	Suite à consultation cartographie des lieux cas groupés, observe proximité avec sites d'exploitations de carrières. Suggère de rechercher de nouveaux risques, liés aux procédés de fabrication carrière, dont taille des granulats, particules fines, nanoparticules, substances chimiques... se demande si risques sont limités aux agénésies ou voire autres pathos.
A223	Hypothèse	23/01/2019	SpF	Particulier	Pollution air	Suite à consultation cartographie des lieux cas groupés, observe proximité avec sites d'exploitations de carrières. Suggère de rechercher de nouveaux risques, liés aux procédés de fabrication carrière, dont taille des granulats, particules fines, nanoparticules, substances chimiques... se demande si risques sont limités aux agénésies ou voire autres pathos.
A224	Hypothèse	23/01/2019	SpF	Particulier	Chimique autre (zone industrielle)	Fils né en 2004 avec malformation de la main gauche (moignon), œil droit (fixe, nerf atrophié), problème auditif (surdité ou hyperacousie selon état de santé). Habitent près pôle chimique.
A125	Hypothèse	09/11/2018	SpF	particulier	Médicament	Particulier ayant connu à l'étranger une jeune fille présentant "le même handicap à la naissance". Frère de cette jeune fille aurait informé que "beaucoup d'enfants naissent dans cette situation dans tout le Royaume-Uni, dans les années "45-52", dû à un médicament préconisé pendant la grossesse de la maman.
A091	Hypothèse + déclaration de malformation	02/11/2018	SpF	Particulier	Médicament (clomifène)	Agénésie main détectée à l'écho des 12 semaines en 2011 à l'hôpital, interruption médicale de grossesse. Mère sous Clomid (pendant la grossesse ?). Fœtus analysé anapath, mais aucun compte rendu transmis à la famille. Nouvel enfant né en 2015 sans malformation.
A247	Hypothèse	18/02/2019	SpF	Particulier	Médicament (thalidomide)	Souhaite évoquer possibilité d'un lien avec médicament « Thalidomide » que les femmes enceintes prenaient pour les nausées ou trouver le sommeil à l'origine de malformations

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
A014	Hypothèse	04/10/2018	SpF	Particulier	Médicament (vieux stock mdx)	Possibilité de l'administration par un vieux médecin d'un vieux stock de médicaments. Les mères n'auraient-elles pas eu le même gynécologue ou le même médecin généraliste, ou tout autre soignant ?
A057	Hypothèse + déclaration de malformation	02/11/2018	SpF	Particulier	Phyto	Enfant né en 2010 avec une agénésie de la main gauche. Pas de prise de médicaments, d'alcool ou autres substances par la mère pendant la grossesse. Consultation du service génétique de l'hôpital, exclusion de toutes causes génétiques. Vivent dans une commune rurale, constat du printemps jusque l'automne du dépôt d'une fine pellicule de poudre vert fluorescent sur terrasse et salon de jardin, lien avec produits phytosanitaires.
A077	Hypothèse + déclaration de malformation	07/11/2018	SpF	Particulier	Phyto	Fille née en 2000, main gauche avec un pouce qui ne se plie pas. Etaient en 1999 avec des cultures autour de la longère.
A101	Hypothèse + déclaration de malformation	03/11/2018	SpF	Particulier	Phyto	Enfant née sans doigts de pied, grossesse à proximité des agriculteurs, souvent odeurs assez fortes durant grossesse. Pas de problème génétique.
A170	Hypothèse + déclaration de malformation	02/01/2019	SpF	Particulier	Phyto	Contact après conseil association. Fille née en 2017 avec une agénésie radiale bilatérale de stade 4, avec aplasie des pouces non détectée aux échographies. Pas de consommation pendant la grossesse d'alcool/tabac. Parents vivent en campagne proche de champs
A176	Hypothèse + déclaration de malformation	05/01/2019	SpF	Particulier	Phyto	Agénésie de la main droite chez fille née en 2016 découverte à la naissance. Parents vivaient à l'époque à l'entrée de la commune aux abords immédiats de champs. A la même période une petite fille est née avec une agénésie similaire dans le même hôpital (info par kinésithérapeute commune aux cas)
D001	Hypothèse	01/03/2019	DGS	Corps médical	Phyto	Pesticide fongicide Folpet (Folpel) a une structure très proche du Thalidomide car il possède le même noyau phtalimide.
A087	Hypothèse + déclaration de malformation	16/11/2018	SpF	Corps médical	Phyto (céréales)	Signalement par un médecin cas d'agénésie des 4 doigts de la main gauche, enfant né en 2007. Aucune allergie connue, pas d'antécédent chirurgical. Varicelle 2011. Parents vivaient en milieu rural, dans une maison (de 2005 à 2007), située dans une vallée entourée de champs agricoles composés de céréales avec agriculture intensive. De plus, consommation de l'eau du puit sans analyse.

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
A087	Hypothèse + déclaration de malformation	16/11/2018	SpF	Corps médical	Eau (puits)	Signalement par un médecin cas d'agénésie des 4 doigts de la main gauche, enfant né en 2007. Aucune allergie connue, pas d'antécédent chirurgical. Varicelle 2011. Parents vivaient en milieu rural, dans une maison (de 2005 à 2007), située dans une vallée entourée de champs agricoles composés de céréales avec agriculture intensive. De plus, consommation de l'eau du puits sans analyse.
A030	Hypothèse + déclaration de malformation	31/10/2018	SpF	Particulier	Phyto (champ maïs)	Lieu-dit de 5 maisons, 5 foyers et 4 enfants dont 3 diabétiques, le quatrième dont la grossesse n'a pas eu lieu dans ce village. Font le lien avec agriculture intensive de maïs qui entoure le village (culture de maïs) et les pesticides.
A104	Hypothèse + déclaration de malformation	06/11/2018	SpF	Particulier	Phyto (champ maïs)	Enfant née en 2010 avec agénésie de l'avant-bras droit et autres malformations. Non détecté aux échographies. Référence article de presse de Santé Publique France du 04/10/2018, enfant bien née entre 2007 et 2014, résidence durant l'ensemble de la grossesse au milieu de champs de maïs.
A047	Hypothèse	31/10/2018	SpF	Particulier	Alimentation (graines de tournesol)	Remarque que mères habitaient toutes à la campagne au milieu des champs de blé et de tournesol. Fait lien avec son ancien élevage de pigeons, dont les parents étaient nourris avec les têtes de tournesols récoltés après la moisson (faisait des provisions pour l'hiver). Au bout 2eme année, constat quelques mois après la récolte de ce tournesol de malformations sur les bébés pigeons. Se demande si ces mamans ne mangeraient pas beaucoup de graines de tournesol ou habitent près de champs de tournesol et respirent trop les produits de traitement agricole.
A047	Hypothèse	31/10/2018	SpF	Particulier	Phyto (champ tournesol)	Remarque que mères habitaient toutes à la campagne au milieu des champs de blé et de tournesol. Fait lien avec son ancien élevage de pigeons, dont les parents étaient nourris avec les têtes de tournesols récoltés après la moisson (faisait des provisions pour l'hiver). Au bout 2eme année, constat quelques mois après la récolte de ce tournesol de malformations sur les bébés pigeons. Se demande si ces mamans ne mangeraient pas beaucoup de graines de tournesol ou habitent près de champs de tournesol et respirent trop les produits de traitement agricole.
A262	Hypothèse + déclaration de malformation	19/04/2019	SpF	Corps médical	Phyto (élevage poulet)	Médecin rééducateur qui a reçu en 2019 les parents d'un enfant à naître atteint d'une agénésie transverse de membre. Les parents sont éleveurs de poulet et ont récemment eu des cas d'agénésies dans leur élevage de poulet.

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
A126	Hypothèse	04/11/2018	SpF	Particulier	Phyto (viticulture)	Réaction à reportage France Info, suggère d'interroger les gens dans la France entière. A dans ses connaissances 3 cas d'enfants nés avec "avant-bras atrophiés" (2 enfants de viticulteurs et 1 enfant dont le père travaille dans un magasin de produits phytosanitaires)
A034	Hypothèse + déclaration de malformation	31/10/2018	SpF	Particulier	Phyto (viticulture)	Homme né en 1971 atteint d'une agénésie totale du membre supérieur gauche, parents enseignants dans un village face à grands vignobles
A011	Hypothèse + déclaration de malformation	07/11/2018	SpF	Particulier	Phyto / agriculture	Parents végétariens, mangent le plus possible bio, mais voisin traite chaque année son champs de maïs depuis 2013. Épouse exposée lors de sa grossesse à l'un de ses traitements (elle s'était enfermée dans la maison pendant l'épandage).
A193	Hypothèse	21/01/2019	SpF	Particulier	Phyto	Suggère de s'orienter vers produits chimiques tels que glyphosate, pyralène, dioxines (feux de forêts en 2016)
A193	Hypothèse	21/01/2019	SpF	Particulier	Chimique autre (PCB / dioxine)	Suggère de s'orienter vers produits chimiques tels que glyphosate, pyralène, dioxines (feux de forêts en 2016)
A271	Hypothèse + déclaration de malformation	26/04/2019	SpF	Particulier	Phyto (champs + parents agriculteurs)	Personne 38 ans née avec un bras gauche en moins, née à la campagne entourée de champs, parents agriculteurs.
A273	Hypothèse + déclaration de malformation	27/04/2019	SpF	Particulier	Phyto (commune rurale)	Souhaite déclarer pour son fils né en 2013, aucune prise médicament drogue ni tabac ni alcool, aucun antécédent. Ont vécu de 2010 à 2016 dans commune rurale.
A265	Hypothèse + déclaration de malformation	24/04/2019	SpF	Particulier	Phyto (parents agriculteurs)	Enfant né en 1998. Signalement par sa mère. La mère signale avoir grandi à la campagne et être fille d'agriculteur.
A272	Hypothèse + déclaration de malformation	28/04/2019	SpF	Particulier	Phyto (proximité de champs maïs, blé, foin, vignes - Grands-parents maternels agriculteurs)	Personne agénésie du bras gauche d'origine non-génétique, 20 ans, née en 1999. Parents vivent dans une petite commune, maison entourée de champs (maïs, blé, foin) et de vignes. Grands-parents agriculteurs. Mère potentiellement exposée à des pesticides au cours de sa grossesse comme à d'autres substances chimiques dans l'eau ou l'air. Souhaite signaler cas et participer enquête. Autre jeune femme, un peu plus âgée née sans avant-bras dans la même commune.

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
A263	Hypothèse	29/04/2019	SpF	Particulier	Phyto (vignes)	Alerte sur les agissements dangereux de certains viticulteurs. En 2018, deux d'entre eux ont sulfaté en milieu de matinée alors que la météo affichait des rafales à 50 km/h. Riverains très proches des zones de traitements. Non-respect du cadre législatif (cf. article 2 de l'arrêté du 12 septembre 2006 relatif à l'utilisation des produits phytosanitaires).
A129	Hypothèse	26/12/2018	DGS + SpF	Particulier	Plantes / graines toxiques	Suite à reportage ATMS télé Allemagne, souhaite faire parallèle avec affaire dans les années 70 des intoxications (HTA pulmonaire) associées à <i>Crotalaria spectabilis</i> provenant de l'agriculture. Suggère de rechercher des plantes ou graines toxiques dans le maïs dans les environs des habitants, que les sujets pourraient avoir consommé.
A232	Hypothèse	25/01/2019	SpF	Scientifique	Pollution air	<p>Articulation de 3 hypothèses</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hydro-atmosphérique : région plus exposée à courants aériens qui ventaient des villages surchargés de particules polluants pour atterrir sur les villages en altitude.</li> <li>- concentration des agents pollueurs dans le réseau hydrographique et nappes aquifères pour conditionner la toxicité de l'eau aux sources et les récoltes agraires chez les particuliers en campagne</li> <li>- l'implantation des installations nucléaires au bord de l'hexagone ainsi qu'aux limites des pays voisins, peut favoriser la contamination des eaux et l'air par irradiation qui serait plus forte en région rurale par manque d'édifices ou consommation des produits localement.</li> </ul> <p>N.B: seuls les scientifiques au labo de génie génétique pourraient expliquer les agents chimiques ou radioactifs pouvant porter atteinte au développement des membres et extrémités.</p>

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
A232	Hypothèse	25/01/2019	SpF	Scientifique	Eau (pollution)	<p>Articulation de 3 hypothèses</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hydro-atmosphérique : région plus exposée à courants aériens qui venaient des villages surchargés de particules polluants pour atterrir sur les villages en altitude.</li> <li>- concentration des agents polluants dans le réseau hydrographique et nappes aquifères pour conditionner la toxicité de l'eau aux sources et les récoltes agricoles chez les particuliers en campagne</li> <li>- l'implantation des installations nucléaires au bord de l'hexagone ainsi qu'aux limites des pays voisins, peut favoriser la contamination des eaux et l'air par irradiation qui serait plus forte en région rurale par manque d'édifices ou consommation des produits localement.</li> </ul> <p>N.B: seuls les scientifiques au labo de génie génétique pourraient expliquer les agents chimiques ou radioactifs pouvant porter atteinte au développement des membres et extrémités.</p>
A232	Hypothèse	25/01/2019	SpF	Scientifique	RI (installations nucléaires)	<p>Articulation de 3 hypothèses</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hydro-atmosphérique : région plus exposée à courants aériens qui venaient des villages surchargés de particules polluants pour atterrir sur les villages en altitude.</li> <li>- concentration des agents polluants dans le réseau hydrographique et nappes aquifères pour conditionner la toxicité de l'eau aux sources et les récoltes agricoles chez les particuliers en campagne</li> <li>- l'implantation des installations nucléaires au bord de l'hexagone ainsi qu'aux limites des pays voisins, peut favoriser la contamination des eaux et l'air par irradiation qui serait plus forte en région rurale par manque d'édifices ou consommation des produits localement.</li> </ul> <p>N.B: seuls les scientifiques au labo de génie génétique pourraient expliquer les agents chimiques ou radioactifs pouvant porter atteinte au développement des membres et extrémités.</p>

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
A099	Hypothèse	05/11/2018	DGS + SpF	Particulier	RI (uranium)	Contact suite à reprise article du monde dans Journal allemand TAZ sur ATMS ( <a href="https://www.lemonde.fr/sante/article/2018/11/01/comprendre-l-affaire-des-bebes-nes-sans-bras-dans-l-ain_5377677_1651302.html">https://www.lemonde.fr/sante/article/2018/11/01/comprendre-l-affaire-des-bebes-nes-sans-bras-dans-l-ain_5377677_1651302.html</a> ). Signalant a longtemps travaillé problématique énergie nucléaire dont exploitation de l'uranium comme cause des "déformations congénitales", du cancer et d'autres graves maladies. Concentration de l'uranium est souvent de moins d'un pourcent et il y reste des tas de débris radioactives qui empoisonnent les ouvriers des mines et les population voisines (voir les films Arlit - 2e Paris, d'où la France satisfait ses besoins d'uranium maintenant, et Uranium, is it a Country?). France a exploité durant des décades environ 210 mines d'uranium sur le territoire national, entre 1945 et 2001 ( <a href="https://fr.wikipedia.org/wiki/Exploitation_de_l%27uranium_en_France">https://fr.wikipedia.org/wiki/Exploitation_de_l%27uranium_en_France</a> ). Les débris ont été amplement utilisés comme matériaux de construction de routes et bâtiments. La CRIIRAD (Commission de Recherche et d'Information Indépendante sur la Radioactivité) a mené plusieurs sensibilisations et campagnes contre l'utilisation des matériaux d'excavation comme matériaux de construction : <a href="http://www.criirad.org/mobilisation/dissemination.html">http://www.criirad.org/mobilisation/dissemination.html</a> . Cette pratique a été commune en France pendant et après la clôture des mines d'uranium et je suggère d'analyser amplement aussi cet aspect comme potentielle cause des déformations congénitales.
D002	Hypothèse	10/12/2018	DGS	Association	RI (uranium)	Exposition à de l'uranium appauvri (ex. soldats)
B001	Hypothèse	05/01/2019	Anses	Scientifique	RI (appareil mal réglé)	Problème d'un appareil (échographie, radiographie...) mal réglé qui pourrait au moment de l'examen fournir une dose trop importante sur le fœtus en pleine différenciation des membres supérieurs. Ce qui a amené à cette hypothèse : d'une part le côté unilatéral pour un certain nombre de cas qui n'existe pas dans le cas d'un effet tératogène avec un produit chimique et d'autres par le faible périmètre où sont concentrés les cas observés qui pourraient correspondre à une consultation chez un opérateur commun.

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
B001	Hypothèse	05/01/2019	Anses	Scientifique	Ultrasons (appareil mal réglé)	Problème d'un appareil (échographie, radiographie...) mal réglé qui pourrait au moment de l'examen fournir une dose trop importante sur le fœtus en pleine différenciation des membres supérieurs. Ce qui a amené à cette hypothèse : d'une part le côté unilatéral pour un certain nombre de cas qui n'existe pas dans le cas d'un effet tératogène avec un produit chimique et d'autres par le faible périmètre où sont concentrés les cas observés qui pourraient correspondre à une consultation chez un opérateur commun.
A012	Hypothèse	31/10/2018	SpF	Particulier	RI (césium)	N'envisage pas une cause génétique à l'affaire des ATMS mais plutôt cause environnementale contenant une pollution de Césium fusionnant avec d'autres environnements. Propose comment éviter des naissances présentant des amputations en consommant tout au long d'une gestation des calories qui sont dans la tomate cuite au souper 50gr au minimum tous les 2 jours
B002	Hypothèse	01/11/2018	Anses	Scientifique	Toxines (mycotoxines)	Mycotoxines
B003	Hypothèse	13/05/2019	Anses	Scientifique	Médicament (azathioprine)	Azathioprine (prescrite en France comme immunosuppresseur) pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, d'inflammation du foie, de l'intestin (maladie de Crohn), de dermatomyosite et de lupus. Cette molécule est très tératogène sur des modèles animaux mais ne l'est pas chez la femme enceinte. Toutefois, un cas de malformation a été observé en 1981 (polydactylie préaxiale - tératogénicité de l'azathioprine et de son métabolite, la 6-mercaptopurine). Bien que considérée comme étant sans danger pour les femmes enceintes, les auteurs des documents indiquent que le risque tératogène de l'azathioprine ne doit pas être oublié (allongement du délai d'apparition du langage). Cette molécule est un exemple. Je ne doute pas que votre commission regardera l'ensemble des traitements médicamenteux auxquels les mères de ces enfants ont été exposés.

A264	Hypothèse	02/05/2019	SpF	Scientifique	Toxines (phytoplanctoniques, cyanobactéries)	<p>Hypothèse 1 : toxines phytoplanctoniques marines --&gt; toxines marines et cyanotoxines. Depuis des décennies, siège de blooms (proliférations massives et brutales) phytoplanctoniques qui atteignent jusqu'à plusieurs millions de cellules par ml. Ces blooms colorent parfois les eaux en brun-noir (cas des diatomées), en rouge ou orange (comme cette année), en vert</p> <p>Hypothèse 2 : phytosanitaires : possibilité d'utilisation de produits interdits et introduits illégalement en France (filières d'importations illégales): voir Ministère de l'Agriculture, « brigade » chargée de lutter contre ces importations illégales, possibilité qu'un agriculteur qui s'est fourni avec de tels produits en ait fait profiter des relations proches, pourrait expliquer l'effet « cluster géographique ». Animaux d'élevage auraient été exposés à des doses plus élevées que les humains, s'attendre à des conséquences plus graves sur les animaux d'élevage et non à des agénésies (chercher avortements spontanés et non agénésies sur les animaux), étendre l'étude de la population humaine aux avortements spontanés également.</p> <p>Hypothèse 3 : Rejets de papeterie : fleuve fortement pollué pendant des années par les rejets d'une papeterie. Riverains observent pratiquement tout au long de l'année des mousses brun-gris qui descendent et remontent au gré des marées. Origine de ces mousses reste inconnue. Hypothèse d'un rejet assez ponctuel d'un nouveau composant, aisé d'infirmier cette hypothèse en analysant si une papeterie se trouve à proximité.</p> <p>Hypothèse 4 : Solvants, COV, autres composants provenant des peintures. Constructions nouvelles mieux isolées et étanches à l'air, ok tant que les systèmes de ventilation (simple flux ou double flux) fonctionnent correctement. Mais dans immeubles collectifs, espaces communs étanches à l'air et non ventilés. Odeurs de solvants, COV et autres composants peuvent y subsister pendant des mois/années. Habitants anesthésiés ne se rendent plus compte qu'elles vivent dans des solvants, COV, etc. à forte concentration. Parfois produits de réactions chimiques non identifiables dans ingrédients peintures (peintures sans COV Écolabel mais instables par déficience de certains stabilisateurs). Les matières grasses contenues dans ces peintures (les acides gras insaturés) évoluent spontanément par rancissement avec production d'aldéhydes fortement odorants (l'hexanal et le propanal principalement) qui sont les aldéhydes responsables des odeurs de rance des huiles rances, du beurre rance, du jambon rance, etc. voir publiés EPA USA.</p>
------	-----------	------------	-----	--------------	--	---

A264	Hypothèse	02/05/2019	SpF	Scientifique	Phyto	<p>Hypothèse 1 : toxines phytoplanctoniques marines --&gt; toxines marines et cyanotoxines. Depuis des décennies, siège de blooms (proliférations massives et brutales) phytoplanctoniques qui atteignent jusqu'à plusieurs millions de cellules par ml. Ces blooms colorent parfois les eaux en brun-noir (cas des diatomées), en rouge ou orange (comme cette année), en vert</p> <p>Hypothèse 2 : phytosanitaires : possibilité d'utilisation de produits interdits et introduits illégalement en France (filières d'importations illégales): voir Ministère de l'Agriculture, « brigade » chargée de lutter contre ces importations illégales, possibilité qu'un agriculteur qui s'est fourni avec de tels produits en ait fait profiter des relations proches, pourrait expliquer l'effet « cluster géographique ». Animaux d'élevage auraient été exposés à des doses plus élevées que les humains, s'attendre à des conséquences plus graves sur les animaux d'élevage et non à des agénésies (chercher avortements spontanés et non agénésies sur les animaux), étendre l'étude de la population humaine aux avortements spontanés également.</p> <p>Hypothèse 3 : Rejets de papeterie : fleuve fortement pollué pendant des années par les rejets d'une papeterie. Riverains observent pratiquement tout au long de l'année des mousses brun-gris qui descendent et remontent au gré des marées. Origine de ces mousses reste inconnue. Hypothèse d'un rejet assez ponctuel d'un nouveau composant, aisé d'infirmier cette hypothèse en analysant si une papeterie se trouve à proximité.</p> <p>Hypothèse 4 : Solvants, COV, autres composants provenant des peintures. Constructions nouvelles mieux isolées et étanches à l'air, ok tant que les systèmes de ventilation (simple flux ou double flux) fonctionnent correctement. Mais dans immeubles collectifs, espaces communs étanches à l'air et non ventilés. Odeurs de solvants, COV et autres composants peuvent y subsister pendant des mois/années. Habitants anesthésiés ne se rendent plus compte qu'elles vivent dans des solvants, COV, etc. à forte concentration. Parfois produits de réactions chimiques non identifiables dans ingrédients peintures (peintures sans COV Écolabel mais instables par déficience de certains stabilisateurs). Les matières grasses contenues dans ces peintures (les acides gras insaturés) évoluent spontanément par rancissement avec production d'aldéhydes fortement odorants (l'hexanal et le propanal principalement) qui sont les aldéhydes responsables des odeurs de rance des huiles rances, du beurre rance, du jambon rance, etc. voir publiés EPA USA.</p>
------	-----------	------------	-----	--------------	-------	---

A264	Hypothèse	02/05/2019	SpF	Scientifique	Eau (rejet de papeterie)	<p>Hypothèse 1 : toxines phytoplanctoniques marines --&gt; toxines marines et cyanotoxines. Depuis des décennies, siège de blooms (proliférations massives et brutales) phytoplanctoniques qui atteignent jusqu'à plusieurs millions de cellules par ml. Ces blooms colorent parfois les eaux en brun-noir (cas des diatomées), en rouge ou orange (comme cette année), en vert</p> <p>Hypothèse 2 : phytosanitaires : possibilité d'utilisation de produits interdits et introduits illégalement en France (filières d'importations illégales): voir Ministère de l'Agriculture, « brigade » chargée de lutter contre ces importations illégales, possibilité qu'un agriculteur qui s'est fourni avec de tels produits en ait fait profiter des relations proches, pourrait expliquer l'effet « cluster géographique ». Animaux d'élevage auraient été exposés à des doses plus élevées que les humains, s'attendre à des conséquences plus graves sur les animaux d'élevage et non à des agénésies (chercher avortements spontanés et non agénésies sur les animaux), étendre l'étude de la population humaine aux avortements spontanés également.</p> <p>Hypothèse 3 : Rejets de papeterie : fleuve fortement pollué pendant des années par les rejets d'une papeterie. Riverains observent pratiquement tout au long de l'année des mousses brun-gris qui descendent et remontent au gré des marées. Origine de ces mousses reste inconnue. Hypothèse d'un rejet assez ponctuel d'un nouveau composant, aisé d'infirmier cette hypothèse en analysant si une papeterie se trouve à proximité.</p> <p>Hypothèse 4 : Solvants, COV, autres composants provenant des peintures. Constructions nouvelles mieux isolées et étanches à l'air, ok tant que les systèmes de ventilation (simple flux ou double flux) fonctionnent correctement. Mais dans immeubles collectifs, espaces communs étanches à l'air et non ventilés. Odeurs de solvants, COV et autres composants peuvent y subsister pendant des mois/années. Habitants anesthésiés ne se rendent plus compte qu'elles vivent dans des solvants, COV, etc. à forte concentration. Parfois produits de réactions chimiques non identifiables dans ingrédients peintures (peintures sans COV Écolabel mais instables par déficience de certains stabilisateurs). Les matières grasses contenues dans ces peintures (les acides gras insaturés) évoluent spontanément par rancissement avec production d'aldéhydes fortement odorants (l'hexanal et le propanal principalement) qui sont les aldéhydes responsables des odeurs de rance des huiles rances, du beurre rance, du jambon rance, etc. voir publiés EPA USA.</p>
------	-----------	------------	-----	--------------	--------------------------	---

A264	Hypothèse	02/05/2019	SpF	Scientifique	Chimique autre (solvants, COV autres composants provenant des peintures)	<p>Hypothèse 1 : toxines phytoplanctoniques marines --&gt; toxines marines et cyanotoxines. Depuis des décennies, siège de blooms (proliférations massives et brutales) phytoplanctoniques qui atteignent jusqu'à plusieurs millions de cellules par ml. Ces blooms colorent parfois les eaux en brun-noir (cas des diatomées), en rouge ou orange (comme cette année), en vert</p> <p>Hypothèse 2 : phytosanitaires : possibilité d'utilisation de produits interdits et introduits illégalement en France (filières d'importations illégales): voir Ministère de l'Agriculture, « brigade » chargée de lutter contre ces importations illégales, possibilité qu'un agriculteur qui s'est fourni avec de tels produits en ait fait profiter des relations proches, pourrait expliquer l'effet « cluster géographique ». Animaux d'élevage auraient été exposés à des doses plus élevées que les humains, s'attendre à des conséquences plus graves sur les animaux d'élevage et non à des agénésies (chercher avortements spontanés et non agénésies sur les animaux), étendre l'étude de la population humaine aux avortements spontanés également.</p> <p>Hypothèse 3 : Rejets de papeterie : fleuve fortement pollué pendant des années par les rejets d'une papeterie. Riverains observent pratiquement tout au long de l'année des mousses brun-gris qui descendent et remontent au gré des marées. Origine de ces mousses reste inconnue. Hypothèse d'un rejet assez ponctuel d'un nouveau composant, aisé d'infirmier cette hypothèse en analysant si une papeterie se trouve à proximité.</p> <p>Hypothèse 4 : Solvants, COV, autres composants provenant des peintures. Constructions nouvelles mieux isolées et étanches à l'air, ok tant que les systèmes de ventilation (simple flux ou double flux) fonctionnent correctement. Mais dans immeubles collectifs, espaces communs étanches à l'air et non ventilés. Odeurs de solvants, COV et autres composants peuvent y subsister pendant des mois/années. Habitants anesthésiés ne se rendent plus compte qu'elles vivent dans des solvants, COV, etc. à forte concentration. Parfois produits de réactions chimiques non identifiables dans ingrédients peintures (peintures sans COV Écolabel mais instables par déficience de certains stabilisateurs). Les matières grasses contenues dans ces peintures (les acides gras insaturés) évoluent spontanément par rancissement avec production d'aldéhydes fortement odorants (l'hexanal et le propanal principalement) qui sont les aldéhydes responsables des odeurs de rance des huiles rances, du beurre rance, du jambon rance, etc. voir publiés EPA USA.</p>
------	-----------	------------	-----	--------------	--	---

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
C001	Hypothèse	13/05/2019	SpF+Anses	Scientifique	Phyto	Exposition aux pesticides par ingestion alimentaire, contact avec la peau et inhalation. Dispersion en champ avec perte élevée de produits phytos sous forme de gouttelettes ou de gaz dans l'air, par drainage dans l'eau de ruissellement. 2011-2012 : contexte particulier avec nécessité élevée d'utilisation de phytos sur cultures spécifiques (crise agricole) : pression parasitaire "Maladies" élevée en 2012 (céréales et pommes de terre) + pression parasitaire "Ravageurs" en 2011 (céréales). + contexte de bouleversement des phytos autorisés : retrait de certains néonic et produits de traitement du sol à partir de 2009 --> nouveaux produits à partir de 2010 pour protection maïs + arrivée premiers phytos contenant thiaclopride en 2009 et 2010. Identification des substances actives + phytos tératogènes susceptibles d'applications : thiaclopride + fongicides + herbicides. Piste du mésusage ou de l'utilisation de phytos contrefaits.

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
C002	Hypothèse	13/05/2019	CES+COS	Scientifique	Phyto (tératogène, mésusage, dépassement des doses, effet cocktail, contrefaçon, phase de test)	<p>La question d'une contamination alimentaire via l'eau potable a été envisagée d'emblée : même des femmes qui ne boiraient que de l'eau en bouteille peuvent avoir été contaminées via la préparation (lavage et cuisson) des aliments, le café, le thé, etc., voire via l'inhalation lors de douches. Pour l'eau potable, un point commun entre toutes les zones concernées est la vulnérabilité d'une partie de l'eau en amont du traitement de potabilisation. Les nappes (forages) ou prises d'eau sont à proximité de zones humides, riches en marais et étangs, quand ce n'est pas une usine chimique. Cette situation défavorable est accentuée par la situation « en bout de réseau » ou « entre deux réseaux ».</p> <p>Un ou plusieurs pesticides récemment mis sur le marché : La période 2008-2014 a été marquée par la commercialisation de nouvelles substances actives, notamment en grandes cultures. Certaines d'entre-elles sont classées comme tératogènes.</p> <p>Un mésusage (produit phytosanitaire, désinfectant, etc.) : l'utilisation d'une substance non destinée à être ingérée, ni destinée au contact alimentaire, ainsi que le non-respect d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou, en l'absence d'obligation d'AMM, de non-respect des consignes d'utilisation, ont été suggérés : nettoyage ou réparation du réseau d'alimentation en eau (peinture, désinfectant etc.), pour pallier l'inefficacité d'un produit phytosanitaire (augmentation des dosages au-delà des seuils de toxicité), pour lutter contre des nuisibles (détournement d'une AMM) : le cas de l'Ibis sacré a été suggéré.</p> <p>Un cocktail de produits phytosanitaires (licites ou non) et/ou un produit de dégradation d'un produit phytosanitaire épandu.</p> <p>Un produit phytosanitaire issu de la contrebande et/ou de contrefaçon.</p> <p>Un produit testé sur une surface agricole : des expériences ou des essais de produits phytopharmaceutiques peuvent être effectués à des fins de recherche ou de développement.</p> <p>Un phénomène infectieux : on peut penser à un virus (zoonose ?), ou à des toxines phytoplanctoniques venant soit d'eaux littorales, soit d'eaux douces.</p>

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
C002	Hypothèse	13/05/2019	CES+COS	Scientifique	Chimique autre (mésusage de désinfectants)	<p>La question d'une contamination alimentaire via l'eau potable a été envisagée d'emblée : même des femmes qui ne boiraient que de l'eau en bouteille peuvent avoir été contaminées via la préparation (lavage et cuisson) des aliments, le café, le thé, etc., voire via l'inhalation lors de douches. Pour l'eau potable, un point commun entre toutes les zones concernées est la vulnérabilité d'une partie de l'eau en amont du traitement de potabilisation. Les nappes (forages) ou prises d'eau sont à proximité de zones humides, riches en marais et étangs, quand ce n'est pas une usine chimique. Cette situation défavorable est accentuée par la situation « en bout de réseau » ou « entre deux réseaux ».</p> <p>Un ou plusieurs pesticides récemment mis sur le marché : La période 2008-2014 a été marquée par la commercialisation de nouvelles substances actives, notamment en grandes cultures. Certaines d'entre-elles sont classées comme tératogènes.</p> <p>Un mésusage (produit phytosanitaire, désinfectant, etc.) : l'utilisation d'une substance non destinée à être ingérée, ni destinée au contact alimentaire, ainsi que le non-respect d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou, en l'absence d'obligation d'AMM, de non-respect des consignes d'utilisation, ont été suggérés : nettoyage ou réparation du réseau d'alimentation en eau (peinture, désinfectant etc.), pour pallier l'inefficacité d'un produit phytosanitaire (augmentation des dosages au-delà des seuils de toxicité), pour lutter contre des nuisibles (détournement d'une AMM) : le cas de l'Ibis sacré a été suggéré.</p> <p>Un cocktail de produits phytosanitaires (licites ou non) et/ou un produit de dégradation d'un produit phytosanitaire épandu.</p> <p>Un produit phytosanitaire issu de la contrebande et/ou de contrefaçon.</p> <p>Un produit testé sur une surface agricole : des expériences ou des essais de produits phytopharmaceutiques peuvent être effectués à des fins de recherche ou de développement.</p> <p>Un phénomène infectieux : on peut penser à un virus (zoonose ?), ou à des toxines phytoplanctoniques venant soit d'eaux littorales, soit d'eaux douces.</p>

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
C002	Hypothèse	13/05/2019	CES+COS	Scientifique	Eau (pollution du réseau par travaux)	<p>La question d'une contamination alimentaire via l'eau potable a été envisagée d'emblée : même des femmes qui ne boiraient que de l'eau en bouteille peuvent avoir été contaminées via la préparation (lavage et cuisson) des aliments, le café, le thé, etc., voire via l'inhalation lors de douches. Pour l'eau potable, un point commun entre toutes les zones concernées est la vulnérabilité d'une partie de l'eau en amont du traitement de potabilisation. Les nappes (forages) ou prises d'eau sont à proximité de zones humides, riches en marais et étangs, quand ce n'est pas une usine chimique. Cette situation défavorable est accentuée par la situation « en bout de réseau » ou « entre deux réseaux ».</p> <p>Un ou plusieurs pesticides récemment mis sur le marché : La période 2008-2014 a été marquée par la commercialisation de nouvelles substances actives, notamment en grandes cultures. Certaines d'entre-elles sont classées comme tératogènes.</p> <p>Un mésusage (produit phytosanitaire, désinfectant, etc.) : l'utilisation d'une substance non destinée à être ingérée, ni destinée au contact alimentaire, ainsi que le non-respect d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou, en l'absence d'obligation d'AMM, de non-respect des consignes d'utilisation, ont été suggérés : nettoyage ou réparation du réseau d'alimentation en eau (peinture, désinfectant etc.), pour pallier l'inefficacité d'un produit phytosanitaire (augmentation des dosages au-delà des seuils de toxicité), pour lutter contre des nuisibles (détournement d'une AMM) : le cas de l'Ibis sacré a été suggéré.</p> <p>Un cocktail de produits phytosanitaires (licites ou non) et/ou un produit de dégradation d'un produit phytosanitaire épandu.</p> <p>Un produit phytosanitaire issu de la contrebande et/ou de contrefaçon.</p> <p>Un produit testé sur une surface agricole : des expériences ou des essais de produits phytopharmaceutiques peuvent être effectués à des fins de recherche ou de développement.</p> <p>Un phénomène infectieux : on peut penser à un virus (zoonose ?), ou à des toxines phytoplanctoniques venant soit d'eaux littorales, soit d'eaux douces.</p>

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
C002	Hypothèse	13/05/2019	CES+COS	Scientifique	Eau (rejets de papeterie)	<p>La question d'une contamination alimentaire via l'eau potable a été envisagée d'emblée : même des femmes qui ne boiraient que de l'eau en bouteille peuvent avoir été contaminées via la préparation (lavage et cuisson) des aliments, le café, le thé, etc., voire via l'inhalation lors de douches. Pour l'eau potable, un point commun entre toutes les zones concernées est la vulnérabilité d'une partie de l'eau en amont du traitement de potabilisation. Les nappes (forages) ou prises d'eau sont à proximité de zones humides, riches en marais et étangs, quand ce n'est pas une usine chimique. Cette situation défavorable est accentuée par la situation « en bout de réseau » ou « entre deux réseaux ».</p> <p>Un ou plusieurs pesticides récemment mis sur le marché : La période 2008-2014 a été marquée par la commercialisation de nouvelles substances actives, notamment en grandes cultures. Certaines d'entre-elles sont classées comme tératogènes.</p> <p>Un mésusage (produit phytosanitaire, désinfectant, etc.) : l'utilisation d'une substance non destinée à être ingérée, ni destinée au contact alimentaire, ainsi que le non-respect d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou, en l'absence d'obligation d'AMM, de non-respect des consignes d'utilisation, ont été suggérés : nettoyage ou réparation du réseau d'alimentation en eau (peinture, désinfectant etc.), pour pallier l'inefficacité d'un produit phytosanitaire (augmentation des dosages au-delà des seuils de toxicité), pour lutter contre des nuisibles (détournement d'une AMM) : le cas de l'Ibis sacré a été suggéré.</p> <p>Un cocktail de produits phytosanitaires (licites ou non) et/ou un produit de dégradation d'un produit phytosanitaire épandu.</p> <p>Un produit phytosanitaire issu de la contrebande et/ou de contrefaçon.</p> <p>Un produit testé sur une surface agricole : des expériences ou des essais de produits phytopharmaceutiques peuvent être effectués à des fins de recherche ou de développement.</p> <p>Un phénomène infectieux : on peut penser à un virus (zoonose ?), ou à des toxines phytoplanctoniques venant soit d'eaux littorales, soit d'eaux douces.</p>

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
C002	Hypothèse	13/05/2019	CES+COS	Scientifique	Eau (contamination par carrières)	<p>La question d'une contamination alimentaire via l'eau potable a été envisagée d'emblée : même des femmes qui ne boiraient que de l'eau en bouteille peuvent avoir été contaminées via la préparation (lavage et cuisson) des aliments, le café, le thé, etc., voire via l'inhalation lors de douches. Pour l'eau potable, un point commun entre toutes les zones concernées est la vulnérabilité d'une partie de l'eau en amont du traitement de potabilisation. Les nappes (forages) ou prises d'eau sont à proximité de zones humides, riches en marais et étangs, quand ce n'est pas une usine chimique. Cette situation défavorable est accentuée par la situation « en bout de réseau » ou « entre deux réseaux ».</p> <p>Un ou plusieurs pesticides récemment mis sur le marché : La période 2008-2014 a été marquée par la commercialisation de nouvelles substances actives, notamment en grandes cultures. Certaines d'entre-elles sont classées comme tératogènes.</p> <p>Un mésusage (produit phytosanitaire, désinfectant, etc.) : l'utilisation d'une substance non destinée à être ingérée, ni destinée au contact alimentaire, ainsi que le non-respect d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou, en l'absence d'obligation d'AMM, de non-respect des consignes d'utilisation, ont été suggérés : nettoyage ou réparation du réseau d'alimentation en eau (peinture, désinfectant etc.), pour pallier l'inefficacité d'un produit phytosanitaire (augmentation des dosages au-delà des seuils de toxicité), pour lutter contre des nuisibles (détournement d'une AMM) : le cas de l'Ibis sacré a été suggéré.</p> <p>Un cocktail de produits phytosanitaires (licites ou non) et/ou un produit de dégradation d'un produit phytosanitaire épandu.</p> <p>Un produit phytosanitaire issu de la contrebande et/ou de contrefaçon.</p> <p>Un produit testé sur une surface agricole : des expériences ou des essais de produits phytopharmaceutiques peuvent être effectués à des fins de recherche ou de développement.</p> <p>Un phénomène infectieux : on peut penser à un virus (zoonose ?), ou à des toxines phytoplanctoniques venant soit d'eaux littorales, soit d'eaux douces.</p>

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
C002	Hypothèse	13/05/2019	CES+COS	Scientifique	Chimique autre (répulsif Ibis sacré)	<p>La question d'une contamination alimentaire via l'eau potable a été envisagée d'emblée : même des femmes qui ne boiraient que de l'eau en bouteille peuvent avoir été contaminées via la préparation (lavage et cuisson) des aliments, le café, le thé, etc., voire via l'inhalation lors de douches. Pour l'eau potable, un point commun entre toutes les zones concernées est la vulnérabilité d'une partie de l'eau en amont du traitement de potabilisation. Les nappes (forages) ou prises d'eau sont à proximité de zones humides, riches en marais et étangs, quand ce n'est pas une usine chimique. Cette situation défavorable est accentuée par la situation « en bout de réseau » ou « entre deux réseaux ».</p> <p>Un ou plusieurs pesticides récemment mis sur le marché : La période 2008-2014 a été marquée par la commercialisation de nouvelles substances actives, notamment en grandes cultures. Certaines d'entre-elles sont classées comme tératogènes.</p> <p>Un mésusage (produit phytosanitaire, désinfectant, etc.) : l'utilisation d'une substance non destinée à être ingérée, ni destinée au contact alimentaire, ainsi que le non-respect d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou, en l'absence d'obligation d'AMM, de non-respect des consignes d'utilisation, ont été suggérés : nettoyage ou réparation du réseau d'alimentation en eau (peinture, désinfectant etc.), pour pallier l'inefficacité d'un produit phytosanitaire (augmentation des dosages au-delà des seuils de toxicité), pour lutter contre des nuisibles (détournement d'une AMM) : le cas de l'Ibis sacré a été suggéré.</p> <p>Un cocktail de produits phytosanitaires (licites ou non) et/ou un produit de dégradation d'un produit phytosanitaire épandu.</p> <p>Un produit phytosanitaire issu de la contrebande et/ou de contrefaçon.</p> <p>Un produit testé sur une surface agricole : des expériences ou des essais de produits phytopharmaceutiques peuvent être effectués à des fins de recherche ou de développement.</p> <p>Un phénomène infectieux : on peut penser à un virus (zoonose ?), ou à des toxines phytoplanctoniques venant soit d'eaux littorales, soit d'eaux douces.</p>

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
C002	Hypothèse	13/05/2019	CES+COS	Scientifique	Agent biologique (infection virale, zoonose)	<p>La question d'une contamination alimentaire via l'eau potable a été envisagée d'emblée : même des femmes qui ne boiraient que de l'eau en bouteille peuvent avoir été contaminées via la préparation (lavage et cuisson) des aliments, le café, le thé, etc., voire via l'inhalation lors de douches. Pour l'eau potable, un point commun entre toutes les zones concernées est la vulnérabilité d'une partie de l'eau en amont du traitement de potabilisation. Les nappes (forages) ou prises d'eau sont à proximité de zones humides, riches en marais et étangs, quand ce n'est pas une usine chimique. Cette situation défavorable est accentuée par la situation « en bout de réseau » ou « entre deux réseaux ».</p> <p>Un ou plusieurs pesticides récemment mis sur le marché : La période 2008-2014 a été marquée par la commercialisation de nouvelles substances actives, notamment en grandes cultures. Certaines d'entre-elles sont classées comme tératogènes.</p> <p>Un mésusage (produit phytosanitaire, désinfectant, etc.) : l'utilisation d'une substance non destinée à être ingérée, ni destinée au contact alimentaire, ainsi que le non-respect d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou, en l'absence d'obligation d'AMM, de non-respect des consignes d'utilisation, ont été suggérés : nettoyage ou réparation du réseau d'alimentation en eau (peinture, désinfectant etc.), pour pallier l'inefficacité d'un produit phytosanitaire (augmentation des dosages au-delà des seuils de toxicité), pour lutter contre des nuisibles (détournement d'une AMM) : le cas de l'Ibis sacré a été suggéré.</p> <p>Un cocktail de produits phytosanitaires (licites ou non) et/ou un produit de dégradation d'un produit phytosanitaire épandu.</p> <p>Un produit phytosanitaire issu de la contrebande et/ou de contrefaçon.</p> <p>Un produit testé sur une surface agricole : des expériences ou des essais de produits phytopharmaceutiques peuvent être effectués à des fins de recherche ou de développement.</p> <p>Un phénomène infectieux : on peut penser à un virus (zoonose ?), ou à des toxines phytoplanctoniques venant soit d'eaux littorales, soit d'eaux douces.</p>

N°	Sollicitation	Date réception	Réception	Contributeur	Facteur de risque	Description de la contribution
C002	Hypothèse	13/05/2019	CES+COS	Scientifique	Toxines (phytoplanctoniques)	<p>La question d'une contamination alimentaire via l'eau potable a été envisagée d'emblée : même des femmes qui ne boiraient que de l'eau en bouteille peuvent avoir été contaminées via la préparation (lavage et cuisson) des aliments, le café, le thé, etc., voire via l'inhalation lors de douches. Pour l'eau potable, un point commun entre toutes les zones concernées est la vulnérabilité d'une partie de l'eau en amont du traitement de potabilisation. Les nappes (forages) ou prises d'eau sont à proximité de zones humides, riches en marais et étangs, quand ce n'est pas une usine chimique. Cette situation défavorable est accentuée par la situation « en bout de réseau » ou « entre deux réseaux ».</p> <p>Un ou plusieurs pesticides récemment mis sur le marché : La période 2008-2014 a été marquée par la commercialisation de nouvelles substances actives, notamment en grandes cultures. Certaines d'entre-elles sont classées comme tératogènes.</p> <p>Un mésusage (produit phytosanitaire, désinfectant, etc.) : l'utilisation d'une substance non destinée à être ingérée, ni destinée au contact alimentaire, ainsi que le non-respect d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou, en l'absence d'obligation d'AMM, de non-respect des consignes d'utilisation, ont été suggérés : nettoyage ou réparation du réseau d'alimentation en eau (peinture, désinfectant etc.), pour pallier l'inefficacité d'un produit phytosanitaire (augmentation des dosages au-delà des seuils de toxicité), pour lutter contre des nuisibles (détournement d'une AMM) : le cas de l'Ibis sacré a été suggéré.</p> <p>Un cocktail de produits phytosanitaires (licites ou non) et/ou un produit de dégradation d'un produit phytosanitaire épandu.</p> <p>Un produit phytosanitaire issu de la contrebande et/ou de contrefaçon.</p> <p>Un produit testé sur une surface agricole : des expériences ou des essais de produits phytopharmaceutiques peuvent être effectués à des fins de recherche ou de développement.</p> <p>Un phénomène infectieux : on peut penser à un virus (zoonose ?), ou à des toxines phytoplanctoniques venant soit d'eaux littorales, soit d'eaux douces.</p>

Annexe 22. Réponses aux questions posées par les membres de Santé Publique France aux membres du CES, concernant la réalisation d'une enquête épidémiologique pour l'étude des facteurs de risque de malformations congénitales majeures

Point	Question	CES recommendations
<b>Relevance of the study</b>	Is it relevant to set up this complex study, with these objectives?	To try to gain knowledge, probably yes. But this relevance should be balanced with the feasibility, the cost and the risk to be unable to point any specific risk factor out of others, due to the difficulties of assessing exposures during specific time windows (early prenatal period)
<b>Case definition</b>	Which cases should we include?	Cases of isolated congenital malformations known to be of non-genetic origin: ATMS, <u>Gastroschisis</u> , Congenital Diaphragmatic, Spina-bifida, Hypospadias. Cases detected by ultrasound during pregnancy should be confirmed at birth. TOP and IUD should be included
<b>Healthcare professionals</b>	Which health care providers should be solicited?	Ultrasound specialists, obstetricians, Fetal Medicine Centers, Maternity units, Pediatricians, every healthcare professional being able to identify the malformation and to follow infant and parents
<b>Study site</b>	Does the study have to be deployed only on mainland France, or be extended to mainland and overseas?	Both mainland and overseas may be preferable as the prevalence seems to be at least as high as in mainland and there are the same environmental concerns. Difficulties to organize collection, transport and storage should be overcome.
<b>Study design</b>	What study design is the most appropriate to respond to our objectives?	Case-control design with the earliest recruitment (at the diagnosis)
<b>Study duration</b>	What duration of study would be the more appropriate?	The study should last as long as needed to recruit enough cases. This has been estimated by calculating the sample size. It is clear that 1 year would not be sufficiently long (a very minimum of 2 years is required)
<b>Period of diagnosis</b>	How long after the diagnosis should we include the cases?	Until birth, not beyond
<b>Psychosocial consequences and</b>	Is it relevant to perform the psychosocial consequences and	This study is worth to consider. It could be proposed to cases of the epidemiological study. In case there is no epidemiological study, this study appears interesting to set up independently

