

**ANOMALIES  
CONGÉNITALES**

**OCTOBRE 2018**

ÉTUDES ET ENQUÊTES

**INVESTIGATION D'UNE SUSPICION**  
**D'AGRÉGAT SPATIO-TEMPOREL**  
**DE MALFORMATIONS CONGÉNITALES**  
**DANS LE DÉPARTEMENT DE L'AIN**

**RÉGION**

AUVERGNE-RHÔNE-ALPES

# Sommaire

1. INTRODUCTION .....	2
1.1 Signalement .....	2
1.2 Agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS) .....	2
2. MÉTHODOLOGIE.....	4
2.1 Définition d'un agrégat spatio-temporel et objectifs de l'investigation.....	4
2.2 Sources de données et définition de cas .....	4
2.3 Recherche active de cas .....	5
3. RÉSULTATS.....	6
3.1 Description et validation des cas .....	6
3.2 Calcul de l'excès de cas .....	7
4. DISCUSSION ET CONCLUSION.....	8
Références bibliographiques .....	9

# 1. INTRODUCTION

## 1.1 Signalement

L'origine du signalement remonte à l'année 2010 durant laquelle un médecin généraliste de l'Ain signale à l'ARS Rhône-Alpes une suspicion d'agrégat spatio-temporel d'agénésie transverse des membres supérieurs regroupant 3 cas de sa patientèle, nés en 2010 dans trois communes proches, dans le département de l'Ain. La Cellule de l'InVS en Région Rhône-Alpes (Cire RA) est sollicitée et fait appel au Registre des Malformations en Rhône-Alpes (REMERA) pour mener l'investigation conjointement. Cette première investigation n'a pas permis de conclure quant à l'existence ou non d'un cluster car d'une part, seulement 2 cas sur 3 ont été retrouvés et interrogés et d'autre part, le calcul d'excès de cas n'avait pu être réalisé en l'absence du nombre de naissances vivantes dans l'Ain.

Le 3 octobre 2014, la présidente du REMERA signale à l'ARS Rhône-Alpes de nouveaux cas d'agénésie transverse des membres supérieurs géographiquement proches des premiers cas signalés en 2010, dans le département de l'Ain. L'ARS et la Cire organisent une réunion avec le REMERA le 17 octobre 2014 afin de partager les éléments du signalement et de définir les actions à mener dans le cadre d'une investigation conjointe.

Lors d'un retex organisé par Santé publique France en septembre 2016 à propos de trois investigations de suspicion d'agrégat d'agénésie des membres survenus dans 3 régions différentes, le REMERA a rapporté un autre cas chez un enfant né fin 2014 dans l'Ain.

## 1.2 Agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS)

Les agénésies transverses des membres supérieurs (ATMS) font partie des défauts réductionnels. Ces derniers représentent 10% des anomalies congénitales de la structure des extrémités. Selon les dernières données disponibles au niveau européen, les anomalies congénitales de la structure des extrémités regroupent en plus les pieds bots (19% des anomalies de ce type), les luxations congénitales de la hanche (LCH, 13%), les polydactylies (14%) et les syndactylies (8%)<sup>1</sup>. Les ATMS apparaissent lorsque l'ensemble bras, avant-bras, main d'un fœtus ne se forme pas complètement pendant la grossesse.

Dans l'embryogénèse, la période clé de développement des membres se situe entre le 24<sup>ème</sup> et le 56<sup>ème</sup> jour de développement (correspondant respectivement aux 5<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> semaines d'aménorrhée). L'étiologie des ATMS est divisée en trois catégories :

1. Anomalies chromosomiques ou génétiques
2. Contraintes physiques sur le développement des membres :
  - Brides amniotiques
  - Choriocentèse
  - Anémie et hypoxie
  - Disruption par hyperthermie maternelle

---

1. <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Annual-Surveillance-Report.pdf>

### 3. Tératogènes connus ou suspectés :

- Thalidomide
- Misoprostol
- Mifégyne
- Vaso-constricteurs
- Pesticides
- Fongicides
- Psychotropes
- Ethylène glycol
- Tabac
- Cocaine
- Radiations ionisantes (hors examens à visée diagnostique)

Au niveau européen, EUROCAT (European surveillance of congenital anomalies), réseau européen de registres pour la surveillance épidémiologique des anomalies congénitales auquel le REMERA est associé, indiquait dans son rapport annuel 2014 que la prévalence des ATMS suivait une tendance à la baisse depuis 13 ans passant de 3,41 pour 10 000 naissances en 2003-2004 à 2,57 pour 10 000 naissances en 2011-2012.

En France, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) estime, à partir des 6 registres impliqués dans la surveillance des anomalies congénitales, la prévalence des anomalies réductionnelles des membres à 8,7 pour 10 000 naissances sur la période 2011-2013. La prévalence des anomalies réductionnelles sans anomalie chromosomique connue est de 6,5 pour 10 000 naissances sur la période 2011-2013<sup>2</sup>.

En Rhône-Alpes, cette prévalence des anomalies réductionnelles des membres est estimée à 8,8 pour 10 000 naissances sur la période 2009-2013<sup>3</sup>.

---

2. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees>

3. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees/Donnees-par-anomalie-specifique/Anomalies-des-membres>

## 2. MÉTHODOLOGIE

### 2.1 Définition d'un agrégat spatio-temporel et objectifs de l'investigation

Dans le cadre de cette investigation, la Cire Rhône-Alpes a utilisé le guide méthodologique du Département Santé Environnement (DSE) de l'InVS daté de 2005 [1]. Le présent signalement répond à la définition d'un agrégat spatio-temporel, à savoir un « *signalement d'un excès (réel ou perçu) du nombre de cas d'une maladie, dans un lien donné pour une période donnée.* »

Le premier objectif de l'investigation est de déterminer s'il existe effectivement un excès de cas de la maladie dans la population. Si cela est vérifié, le second objectif de l'investigation sera alors de déterminer s'il existe une ou plusieurs causes communes identifiables à ce regroupement de cas, autres que le hasard ou des causes uniquement individuelles.

### 2.2 Sources de données et définition de cas

Un registre des malformations congénitales existe depuis 1973 en région Rhône-Alpes. Depuis 2007, le registre a été restreint à 4 départements et s'est intitulé REMERA. Les zones géographiques couvertes sont découpées comme suit en fonction du temps :

- 1973-2006 : 8 départements
- 2007-2010 : 4 départements (Rhône, Isère, Loire, Savoie)
- 2011-2014 : 4 départements (Rhône, Isère, Loire, Ain)

Les critères d'inclusion dans le registre sont les suivants :

- Toutes les malformations (visibles à l'examen clinique, viscérales), tous les syndromes polymalformatifs, identifiés ou non, y compris ceux liés à des aberrations chromosomiques et dont le diagnostic a été porté en période prénatale ou au cours de la première année de vie.
- Les enfants nés, vivants ou non, après une grossesse de 20 semaines au moins (ou 22 semaines d'aménorrhée). Les interruptions médicales de grossesse (IMG), quel que soit le terme.
- L'accouchement ou l'IMG doit avoir eu lieu dans l'un des 4 départements suivants : Rhône, Isère, Loire, Ain.

Les sources de données utilisées par le registre sont : diagnostic anténatal, CPDPN (Centres pluridisciplinaires de dépistage prénataux), maternités, services de pédiatrie, IMG jusqu'au terme, compte-rendu de foetopathie, la cytogénétique, le PMSI.

La collecte des données est réalisée par les enquêtrices du REMERA qui se déplacent sur site pour obtenir le dossier obstétrical et reprendre tous les lieux de consultation/hospitalisation de l'enfant pour récupérer les dossiers médicaux.

Dans le cadre de l'investigation, des questionnaires standardisés ont été passés aux mères de chaque enfant concerné par la suspicion d'agrégat par les enquêtrices du REMERA. Ce questionnaire portait sur la description démographique des parents (âge, sexe, profession, etc.), les conditions de la grossesse et de l'accouchement, les antécédents familiaux et médicaux, les expositions environnementales et médicamenteuses au cours de la grossesse. Ces questionnaires ont été réalisés par téléphone.

Etant donné l'étendue géographique des domiciles des cas (département de l'Ain), ainsi que l'historique disponible dans les sources de données (2000-2014), la définition de cas retenue pour inclure un cas dans l'agrégat spatio-temporel est la suivante :

**« Tout cas d'agénésie transverse isolée des membres supérieurs sans anomalie chromosomique connue, né et domicilié entre 2000 et 2014 dans le département de l'Ain. »**

## 2.3 Recherche active de cas

Le REMERA s'est chargé de réaliser une recherche rétrospective des cas (y compris les IMG) dans les archives du registre pour les périodes 2000-2006 et 2011-2014, ainsi que dans la base PMSI et les établissements sanitaires susceptibles d'avoir pris en charge des cas (services pédiatriques importants) pour la période 2007-2010 durant laquelle le département de l'Ain n'était pas couvert par le registre.

# 3. RÉSULTATS

## 3.1 Description et validation des cas

La recherche de cas correspondant à la définition de cas a permis d'identifier 7 cas nés entre 2000 et 2014 dans 7 communes différentes du département de l'Ain contenues dans un rayon de 25 km.

Aucun cas d'agénésie transverse des membres supérieurs n'a été identifié entre 2000 et 2008 dans l'Ain. On observe un cas d'agénésie transverse des membres supérieurs par an en 2009, 2011 et 2012, et deux cas par an en 2010 et 2014.

Il s'agit de 7 naissances vivantes, dont 5 de sexe masculin, avec une durée moyenne de grossesse de 39 semaines (min-max : 36-41). Les agénésies transverses des membres supérieurs sont toutes isolées et décrites comme suit :

- 3 agénésies transverses unilatérales au niveau de l'avant-bras droit
- 1 agénésie transverse unilatérale au niveau de l'avant-bras gauche
- 1 absence de la main et du poignet gauche
- 1 absence de la main gauche avec présence d'un pouce
- 1 absence de la main droite

Les diagnostics ont été réalisés après la naissance pour deux des cas, et par échographie entre les semaines 21 et 26 pour les quatre autres. Tous les cas signalés ont été confirmés par des spécialistes des malformations congénitales.

Aucune bride amniotique n'a été notifiée durant la grossesse. Un caryotype a été réalisé pour un seul cas et n'a pas révélé d'anomalie chromosomique.

L'âge moyen des mères était de 25 ans (min-max : 21-29) à la naissance des enfants. Cinq mères étaient primipares, et aucune malformation n'est rapportée dans les familles des parents.

La période clé de développement des membres au cours de la grossesse se situant au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, les périodes de survenue des grossesses au cours de l'année des 7 mères ont été examinées. Les premiers trimestres de grossesse des 7 mères sont plutôt répartis sur l'ensemble de l'année puisque 3 entre d'elles ont débuté au 2<sup>ème</sup> trimestre de l'année, 2 au 3<sup>ème</sup> trimestre et 2 au 4<sup>ème</sup> trimestre.

Une mère rapporte une fièvre de 38°C pendant une ou deux journées durant la grossesse. Aucune prise d'alcool pendant la grossesse n'est rapportée par les mères. Deux mères ont consommé des médicaments pendant la grossesse (paracétamol, sirop pour la toux, antibiotiques pendant 5 jours à 8 semaines d'aménorrhées, spray nasal, salbumol et bétaméthazone).

Cinq mères n'ont pas été exposées à des produits chimiques avant ou pendant la grossesse, deux l'ont été dans le cadre de leur activité professionnelle de coiffeuse. Aucune mère n'a consommé de tabac ou de cocaïne pendant la grossesse selon leurs déclarations.

Les questionnaires soumis aux mères ont été analysés en termes d'exposition commune. A ce stade, il n'a pas été identifié d'exposition ou de source d'exposition à risque commune au sein de ce regroupement de cas en dehors de l'exposition professionnelle des deux mères coiffeuses.

L'évaluation des données environnementales, réalisée par l'ARS RA et la Cire RA, n'a pas mis en évidence d'exposition à risque dans l'environnement des mères hormis le fait qu'elles résident dans un milieu rural à dominante agricole.

## 3.2 Calcul de l'excès de cas

Le calcul de l'excès de cas a été réalisé selon la méthode du SIR (Standardized Incidence Ratio) décrite par Bouyer et al [2]. Pour cela, les effectifs des naissances vivantes dans l'Ain et dans chaque commune concernée entre 2009 et 2014 (période du regroupement de cas) ont été extraits des données de l'Insee. Le nombre de cas observé provient du REMERA. Afin de garantir l'anonymat des données, le nom des communes concernées et le nombre exact de naissances vivantes par commune ne sont pas précisés (Tableau 1).

Dans le cadre de cette investigation, la Direction des maladies non-transmissibles et traumatiques (DMNTT) de Sp France a estimé à partir des données des 6 registres français, une prévalence spécifique des agénésies transverses des membres supérieurs isolées en écartant les cas associés à d'autres malformations, à des causes génétiques et à des contraintes physiques (brides amniotiques). La prévalence des agénésies transverses des membres supérieurs isolées sans cause génétique ou contrainte physique, a ainsi été estimée à 1,7 cas pour 10 000 naissances sur la période 2009 à 2014.

### I TABLEAU 1 I

#### Calcul du rapport d'incidence (SIR) des cas d'agénésie de membres supérieurs dans les communes concernées entre 2009 et 2014

Lieu de domicile	Nombre de cas observés d'agénésie (REMER)	Nombre de cas attendus	SIR [IC95] (approximation de Byar [3])
Commune 1	1	0,54	1,85 [0,02-10,27]
Commune 2	1	0,04	24,31[0,32-135,24]
Commune 3	1	0,03	31,29 [0,41-174,08]
Commune 4	1	0,03	39,22 [0,51-218,19]
Commune 5	1	0,09	11,04 [0,14-61,40]
Commune 6	1	0,22	4,56 [0,06-25,40]
Commune 7	1	0,03	37,71 [0,49-209,80]
<b>Ain</b>	<b>7</b>	<b>7,41</b>	<b>0,94 [0,38-1,95]</b>

## 4. DISCUSSION ET CONCLUSION

Suite à une sollicitation de la Cire en 2014 sur une suspicion d'un agrégat spatio-temporel de cas d'agénésie transverse des membres supérieurs dans l'Ain ayant débutée en 2010, la Cire a conduit une investigation en s'appuyant sur le REMERA qui a notamment interrogé les mères à la recherche d'éventuelles expositions communes. Il n'a pas été mis en évidence d'exposition à risque commune dans l'environnement des mères hormis le fait qu'elles résident dans un milieu rural à dominante agricole. La Cire a calculé les rapports d'incidence standardisés à partir de la prévalence des agénésies transverses des membres supérieurs isolée sans cause génétique ou contrainte physique en France.

Ces rapports d'incidence ne sont pas statistiquement significatifs, dans les 7 communes concernées par des cas d'ATMS et au niveau départemental. La répartition spatio-temporelle des cas signalés est de l'ordre de 1 à 2 cas par an sur l'ensemble du département.. Elle est hétérogène dans le temps (pas de cas retrouvés entre 2000 et 2008). Aucune exposition commune n'a été identifiée parmi les mères au cours de leur grossesse hormis l'exposition professionnelle de deux mères coiffeuses. Ainsi, l'existence d'un agrégat spatio-temporel de cette pathologie dans la zone considérée et sur la période considérée, n'est pas confirmée.

Comme le rappelle le Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses de Santé Publique France, "les objectifs épidémiologiques de la réponse à une suspicion d'agrégat spatio-temporel sont de déterminer s'il existe effectivement un excès de pathologie dans la population observée, et s'il existe une ou plusieurs causes à ce regroupement de cas, autre que le hasard." Ainsi, l'investigation montre qu'il n'existe pas d'excès de cas et qu'aucune exposition à risque n'a été mise en évidence. En application du guide, la CIRE ne dispose pas d'éléments justifiant la poursuite de l'investigation.

Une attention toute particulière, en lien avec le registre, est maintenue pour identifier d'éventuel nouveau cas.

## Références bibliographiques

1. Germonneau, P., H. Tillaut, and E. Gomes do Espirito Santo, *Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses*. 2005, Institut de Veille Sanitaire (InVS): Saint-Maurice. p. 72.
2. Bouyer, J., et al., *Épidémiologie: Principes et Méthodes Quantitatives*. 1993.
3. Breslow, N.E. and Day, N.E. *Statistical methods in cancer research*. Volume II – The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publications n°82, 1987.

**Citation suggérée** : 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. Disponible à partir de l'URL : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)

ISSN : 2609-2714 / ISBN-NET 979-10-289-0485-2 / RÉALISÉ PAR LA DIRECTION  
DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE / DÉPÔT LÉGAL : OCTOBRE 2018